



# Preámbulo

F. García Gallego  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

En esta segunda parte continuamos el análisis de la interrelación de la cardiología con otras especialidades médicas. Forzosamente por límites editoriales quedarán campos sin tratar (infecciosas, hematológicas, gestación, etc.) sin que por ello sean menos importantes. En cualquier caso, nos damos por satisfechos si hemos conseguido

llevar al ánimo del cardiólogo, la conciencia de que nuestra especialidad no se ciñe solamente a la víscera cardíaca en exclusiva, sino que es troncal dentro de la medicina interna; y que nuestro futuro, como cardiólogos, depende de que seamos capaces de ofrecer al enfermo cardiópata una atención integral.

# Corazón y aparato digestivo

J. A. Gómez Guindal, P. González Sanz-Agero\*, E. Armada Romero\*\*, P. Castillo Grau\* y F. García Gallego\*\*

Servicio de Cardiología. Hospital General de Fuerteventura. Las Palmas.

Servicios de \*Aparato Digestivo y \*\*Cardiología del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

«Hay un síndrome que (...) por su localización y por la sensación de estrangulamiento y ansiedad de que se acompaña, consideramos correcto llamarlo angina de pecho.»

WILLIAM HEBERDEN, Londres. 1792.

## REFLUJO GASTROESOFÁGICO

### Dolor torácico y reflujo gastroesofágico

El esófago comparte fibras sensitivas con el corazón por lo que afecciones del mismo pueden manifestarse en forma de dolor precordial o epigástrico, y confundirnos con episodios de isquemia miocárdica. De hecho la patología esofágica sería responsable, aproximadamente, de la mitad de los casos de dolor precordial no isquémico<sup>1</sup>. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es la causa más común seguida de los trastornos de la motilidad esofágica de dolor torácico no cardíaco.

En individuos sanos hay reflujo gastroesofágico fisiológico (RGE), consistente en tránsito retrógrado normal, de parte del contenido gástrico al esófago, no asociado a vómito ni eructo. La ERGE es la manifestación clínica secundaria a la presencia de RGE patológico. Se origina por disfunción de los mecanismos básicos antirreflujo, especialmente, del esfínter esofágico inferior. En muchos casos es debida a una hernia hiatal que hace protruir el estómago en la cavidad torácica a través del hiato diafragmático. Puede, sin embargo, existir RGE sin hernia hiatal y viceversa. Los síntomas de la ERGE son la pirosis, la regurgitación y la disfagia; más raros son náuseas, vómitos, hipo y eructos. El dolor torácico precordial atípico, a menudo, constituye un problema diagnóstico con él de origen coronario<sup>2</sup>.

### Dolor torácico: dificultades diagnósticas

El dolor torácico retroesternal repetitivo, con ECG normal, en el que inicialmente no se detecta una

causa cardíaca evidente, constituye un motivo habitual de consulta médica y de frequentación de los servicios de urgencias. Aún sin ser, en muchas ocasiones, una clara amenaza para la vida, puede, en cambio, producir gran ansiedad tanto al médico como al paciente, y provocar un deterioro importante de la calidad de vida de éste. Describo desde hace tiempo, ha recibido comúnmente la denominación de «dolor torácico no cardíaco», o más recientemente «dolor torácico de origen no explicado» ante la ausencia de criterios objetivos de cardiopatía (estudios de perfusión miocárdica y coronariografías normales). Cuadro distinto al correspondiente a episodios de isquemia miocárdica detectados por ergometría y gammagrafía miocárdica, pero con coronarias epicárdicas normales, bautizado como síndrome X o angina microvascular. En EE.UU. cerca de un millón de individuos cada año son sometidos a un cateterismo cardíaco por presentar dolor torácico de origen no explicado y hasta una tercera parte de ellos presentan arterias coronarias normales<sup>3</sup>.

Con frecuencia la anamnesis y la exploración clínica no permiten distinguir satisfactoriamente el origen coronario o digestivo del dolor torácico, y no es raro que pacientes diagnosticados inicialmente de dolor torácico no cardíaco presenten, sin embargo, lesiones coronarias angiográficas. La enfermedad coronaria se manifiesta típicamente con el esfuerzo físico, pero se sabe, igualmente, que el ejercicio puede desencadenar RGE. De hecho está descrita la existencia de RGE durante la realización de una prueba de esfuerzo en pacientes con cardiopatía coronaria conocida. En algunas series entre un 30% y un 40% de pacientes con estenosis coronarias presentaban además síntomas de origen esofágico, algunos muy sugestivos de ERGE, comprobándose la coexistencia de ambas entidades<sup>4</sup>. La asociación del dolor torácico con otros síntomas tales como regurgitación, disfagia u odinofagia, apunta hacia un origen digestivo aunque resulta insuficiente para confirmarlo con seguridad. Asimismo mucho de es-

tos síntomas están presentes en pacientes con otras cardiopatías como el prolapsito mitral.

### **Actitud ante el paciente con dolor torácico no explicado**

La primera medida diagnóstica es excluir el origen cardíaco de los síntomas, pues la enfermedad coronaria representa una amenaza vital para el paciente. Si una anamnesis dirigida a tal fin no es definitiva, la indicación de determinadas exploraciones diagnósticas se individualizará en función del perfil clínico y epidemiológico: edad, existencia de antecedentes cardiológicos y presencia de conocidos factores de riesgo para la aterosclerosis coronaria, esto es, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad y vida sedentaria.

Aunque la exploración física, el electrocardiograma, la prueba de esfuerzo y el ecocardiograma conforman la evaluación diagnóstica no invasiva inicialmente recomendada, se admite que la coronariografía constituye el «patrón oro» para la detección de la enfermedad coronaria. Si bien en muchas ocasiones no será necesario llegar a la coronangiografía para alcanzar un diagnóstico final, es importante destacar su valor pronóstico, puesto que la ausencia de estenosis severas en las arterias coronarias epicárdicas predice una mortalidad casi inapreciable en el seguimiento a largo plazo<sup>5</sup>.

Excluida la enfermedad coronaria, y teniendo en cuenta que el RGE es la causa más común de dolor torácico de origen no cardíaco se orientarán la anamnesis y exploración a detectar un origen digestivo del síntoma. Aunque, muy poco frecuentes como causas del dolor torácico, la enfermedad ulcerosa del tracto gastroduodenal o una patología biliar son posibilidades que se han de descartar siempre. Si coexisten dolor en hipocondrio derecho, dispepsia, trastornos en la deglución, regurgitación o pirosis, se utilizarán técnicas de imagen específicas para confirmar la patología digestiva responsable. Así, una ecografía abdominal será muy útil para evaluar las patologías hepatobiliarias.

Si el dolor torácico se acompaña de disfagia se realizará un tránsito baritado en primer lugar y si este no aporta información concluyente una endoscopia oral para descartar una lesión orgánica causa o consecuencia del RGE, ya sea hernia hiatal, estenosis, o ulceración esofágicas aunque estas técnicas por sí mismas no son capaces de diagnosticar RGE. En ocasiones la toma de biopsias por vía endoscópica puede ser útil, por ejemplo en el esófago de Barret y en las neoplasias. En el caso de tener datos radiológicos y/o endoscópicos que sugieran RGE puede realizarse un test de supresión ácida con altas dosis de fármacos inhibidores

de la bomba de protones (IBP) (omeprazol 20 mg/12 h, lanzoprazol 30 mg/24 h o pantoprazol 40 mg/24 h durante 8 semanas). El diagnóstico de RGE puede confirmarse si este tratamiento empírico consigue una mejoría de los síntomas<sup>8</sup>. Un estudio reciente avala esta actitud en términos de coste-eficacia frente a la estrategia de realizar previamente pruebas funcionales esofágicas<sup>9</sup>. Los tests esofágicos pertinentes incluyen: manometría basal para descartar trastornos motores esofágicos primarios (peristalsis sintomática, espasmo esofágico difuso, hipertonía del esfínter esofágico inferior) o secundarios a ERGE. Pruebas de provocación del dolor mediante estimulación colinérgica con cloruro de edrofonio<sup>7</sup>, distensión esofágica con balón y prueba de Bernstein. Manometría ambulatoria durante 24 h, o pH-metría ambulatoria de 24 h, especialmente útil en pacientes con RGE en los que no se ha establecido el diagnóstico por otros métodos y con clínica típica<sup>6</sup>.

### **PROTECCIÓN GÁSTRICA Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES EN EL ENFERMO CARDIÓPATA**

El tratamiento antitrombótico en cardiología está totalmente validado<sup>10</sup> por la clara relación existente entre trombosis y ateroesclerosis y por la incidencia y repercusión socioeconómica de las enfermedades cardiovasculares (ECV) tanto del síndrome coronario agudo (SCA), infarto agudo de miocardio (IAM) y angina inestable (AI) como de los accidentes vasculares cerebrales (AVC)<sup>11-15</sup>.

Los fármacos que han sido evaluados en diferentes estudios aleatorizados y han mostrado utilidad son: el ácido acetilsalicílico (AAS), la ticlopidina y clopidogrel, los antagonistas de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) de la membrana plaquetaria, las heparinas no fraccionadas (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los inhibidores directos de la trombina y los cumarínicos. Todos ellos pueden causar toxicidad gastrointestinal, especialmente la AAS y cumarínicos, además no es infrecuente utilizar hasta tres antiagregantes a la vez o un antiagregante y un anticoagulante. También, es un hecho, la inseguridad del cardiólogo en la aplicación exacta de la prevención gástrica en pacientes tratados con estos fármacos. Mayor es aún el desconocimiento de la medicación correcta según qué casos. No es unánime la actuación ante pacientes que sangran por el tracto gastrointestinal y están anticoagulados y, aún, no hay pautas claras de manejo de pacientes con prótesis mecánicas que padecen hemorragia gastrointestinal.

## 1. Toxicidad gastrointestinal de la aspirina

Actualmente se utilizan los siguientes antiagregantes: aspirina, ticlopidina, clopidogrel y los GP IIb/IIIa. La aspirina es con mucho el fármaco más frecuentemente utilizado. Además, la ticlopidina y el clopidogrel son menos gastroerosivos y los Gp IIb/IIIa son de uso agudo transitorio. Por todo ello, revisaremos fundamentalmente la toxicidad del AAS en el tracto gastrointestinal.

Hace aproximadamente 100 años que la primera droga antiinflamatoria no esteroidea (AINES) se sintetizó. Se trataba del ácido acetilsalicílico y se llamó aspirina<sup>16</sup>. En un principio se indicó en trastornos reumáticos, dolor menstrual y fiebre. Hoy día, la demostración de su utilidad en el SCA<sup>17</sup> la ha convertido en una droga de amplio uso en cardiología. Cuarenta años más tarde Douthwaite and Lintott<sup>18</sup> demostraron por endoscopia que el AAS produce daño en la mucosa gástrica. Numerosos trabajos posteriores corroboraron esta apreciación<sup>19</sup>.

Epidemiológicamente, el porcentaje de úlceras/erosiones producidas por la aspirina es de 10-50% con un riesgo relativo de sangrado de 1,8 a 15%<sup>20</sup>. Según el registro del Colegio Americano de Gastroenterología el 84% de las hemorragias graves gastrointestinales están relacionadas con el uso de aspirina, y además el daño es dosis dependiente<sup>21</sup>. En Inglaterra 2/3 de las hemorragias gastrointestinales, producidas cada año, se relacionan con el uso crónico de aspirina y un 25% en su utilización preventiva<sup>22</sup>. No obstante, el riesgo de hemorragia digestiva con la AAS es tres veces menor que con otros AINES<sup>23</sup>. La mayoría de los pacientes, 81%, con complicaciones serias gastrointestinales no presentan dispepsia previa<sup>24</sup>. De ahí la importancia de identificar pacientes en alto riesgo.

*Factores de riesgo de complicaciones gastrointestinales.*—Se han identificado varios factores que incrementan el riesgo de complicaciones serias gastrointestinales<sup>25-34</sup> con AAS y los métodos para reducirlos (tabla I). La edad avanzada es un factor de riesgo independiente y primario de complicaciones hemorrágicas gastroduodenales graves que aumenta linealmente con los años<sup>34</sup>. Otros son: altas dosis del fármaco, combinación con otro AINES, historia de ulcus o hemorragia digestiva previa, uso concomitante de corticoides o anticoagulantes y coexistencia de enfermedades sistémicas graves. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se basan en análisis estadístico univariante y no se identificó la interrelación entre ellos<sup>25-34</sup>. La infección concomitante con H. Pylori se considera como factor de riesgo controvertido, dado que existen estudios con resultados contradictorios<sup>35</sup>. Algunos autores refieren que son factores independientes<sup>36-38</sup> y otros, al contrario, encuentran sinergismo entre ambos<sup>39-41</sup>.

**Tabla I Factores de riesgo de complicaciones graves gastrointestinales por ingesta de ácido acetil salicílico**

### Factores bien establecidos

- Edad avanzada (incremento lineal del riesgo).
- Historia previa de ulcus.
- Uso concomitante de corticoides.
- Altas dosis de AAS o su combinación con otro fármaco no esteroideo.
- Administración concomitante de anticoagulantes.
- Trastornos sistémicos serios.

### Possible factores de riesgo

- Infección concomitante por *H. Pylori*.
- Hábito tabáquico.
- Consumo de alcohol.

*Patogénesis del daño de la mucosa gastroduodenal por AAS.*—Se ha enunciado la hipótesis de «la doble agresión»<sup>42-44</sup> (fig. 1). Según ésta la AAS causa sobre el endotelio gástrico daño directo por efecto tópico irritante, dadas sus propiedades ácidas, pero también por mecanismo tópico indirecto, mediado por la secreción biliar, por reflujo duodenogástrico de metabolitos activos. Por otro lado, la AAS causa inhibición sistémica de la síntesis de ciclooxygenasa 1 y 2 y por tanto de prostaglandinas (fig. 2). El déficit de prostaglandinas origina: descenso del moco epitelial, disminución de la secreción de bicarbonato, empobrecimiento de la microcirculación, afectación de la proliferación epitelial y disminución de la resistencia al daño endotelial. Este último facilita la acción de factores endógenos (ácidos, pepsina, sales biliares) y de factores exógenos (AAS, alcohol y otros agentes)<sup>35,43,44</sup>.

Aunque la supresión de las prostaglandinas se reconoce como el principal mecanismo del daño gástrico por AAS<sup>45</sup>, algunos estudios sugieren otros mecanismos: aumento de leucocitos adheridos al endotelio vascular, que liberan radicales libres de oxígeno y proteasas dañinas para la mucosa<sup>46</sup>. La AAS causa también daño en intestino delgado y colon, pero su mecanismo es menos conocido. Se ha sugerido aumento de la permeabilidad intestinal y producción de radicales libres<sup>43</sup>.

*Presentaciones clínicas.*—En la mayoría de los pacientes, el daño causado por la AAS en la mucosa gastrointestinal es superficial y bien delimitado. Sin embargo, existe un riesgo relativo de 3 de

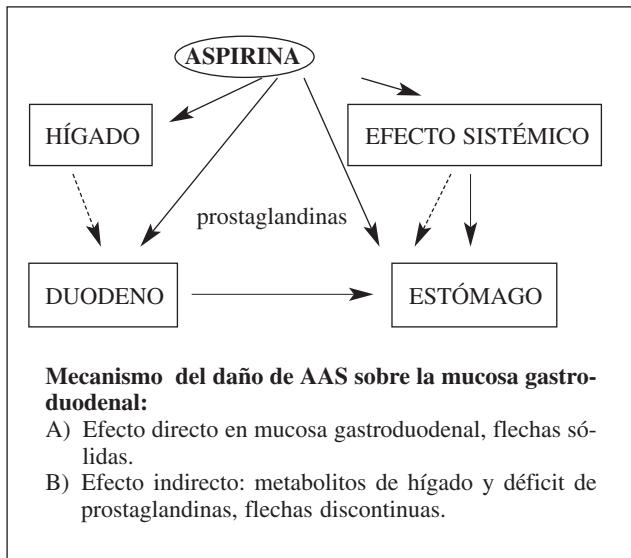


Figura 1.—

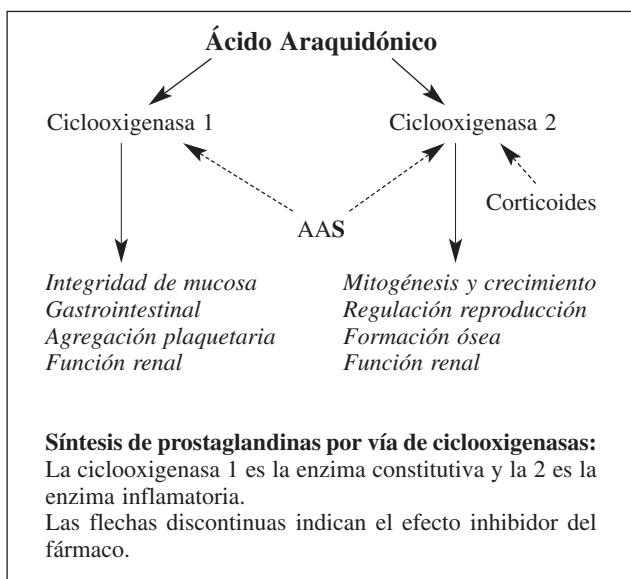


Figura 2.—

producción de úlceras gástricas no complicadas<sup>43</sup>. En menos ocasiones, éstas sangran, se perforan o causan la muerte<sup>34</sup>. Otras complicaciones serias son menos conocidas como perforación y sangrado en intestino delgado y colon, colitis colágena, estenosis colónica, diverticulosis y estenosis anorrectal con el uso de AAS en supositorios. El esófago también puede verse afectado con esofagitis y estenosis<sup>43,44</sup>.

El daño fundamentalmente ocurre en la mucosa gástrica e incluye la tríada: hemorragia subepitelial, erosiones y úlcera. En la gastropatía por AINES la diferencia entre erosión y úlcera es anatómica, la primera está confinada a la mucosa, la segunda penetra la submucosa. A efectos prácticos, se usa la definición endoscópica, siendo la erosión pequeña y superficial y la úlcera mayor de 5 mm de diámetro y profunda<sup>34</sup>. Las lesiones ocurren más frecuentemente en el antro y en los primeros minutos posteriores a la ingesta. Las erosiones y hemorragias se pueden detectar por endoscopia en horas. Sin embargo, la mucosa suele adaptarse al uso crónico de bajas dosis de AAS en la mayoría de las personas<sup>47</sup>. El daño de la mucosa duodenal es menos frecuente, pero de ocurrir tiene la misma incidencia de aparición de úlcera que en la zona gástrica<sup>34</sup>.

### Tratamiento de las presentaciones clínicas

**La dispepsia:** sólo un 10-20% de los pacientes presentan dispepsia con la toma de AAS y los síntomas se correlacionan pobremente con el aspecto y gravedad del daño de la mucosa por endoscopia. Un 40% de los pacientes con erosiones endoscópicas están asintomáticos y el 50% de los que tienen dispepsia tienen una mucosa normal por endoscopia<sup>34,48</sup>.

Varios estudios han sugerido la utilidad de los antagonistas de los receptores histamínicos-H2 (A-H2) en el tratamiento de la dispepsia causada por AAS y otros AINES<sup>49-51</sup>. Las dosis empleadas deben ser inicialmente bajas: 150 mg de ranitidina o nizatidina, o 20 mg de famotidina, dos veces al día, para incrementarlas posteriormente según las necesidades de cada paciente. No obstante en la actualidad no está suficientemente validada su eficacia en el tratamiento de la dispepsia por AAS<sup>35</sup>. Clase de indicación IIa.

En dos estudios<sup>52,53</sup> se compararon respectivamente el IBP omeprazol con la ranitidina o misoprostol (análogo de la prostaglandina E1) en el tratamiento y prevención de las úlceras gastroduodenales producidas por AAS o AINES. El objetivo secundario en ambos fue la eficacia de estos fármacos en el alivio de la dispepsia. En el primer estudio<sup>52</sup> el omeprazol resultó ser más eficaz. Hecho confirmado también en el segundo estudio<sup>53</sup>, en el que se comprobó mejoría de calidad de vida con omeprazol versus misoprostol. Clase indicación omeprazol I. Clase de indicación misoprostol II a.

**Las úlceras gastroduodenales.**—Como primera medida es preferible retirar la AAS, pero en la mayoría de los casos, la prevención de problemas cardiovasculares hace que ésta deba mantenerse o reponerse de inmediato.

**Tabla II Factores de riesgo de sangrado gastrointestinal con anticoagulantes**

Factores bien establecidos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de sangrado gastrointestinal previo, no solo de úlcus.</li> <li>• Edad avanzada.</li> <li>• Uso concomitante de AAS y otros AINES.</li> <li>• INR por encima del rango terapéutico.</li> </ul>
Posible factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia cardíaca congestiva.</li> <li>• Malnutrición.</li> <li>• Neoplasia.</li> <li>• Diarrea.</li> <li>• Déficit de vitamina K.</li> <li>• Interacción con otros fármacos.</li> </ul>

Protectores de la mucosa: a) el Sucralfato (sal de aluminio derivada de sucrosa octasulfato) ha demostrado ser tan efectivo como los AH2 en el tratamiento del úlcus duodenal, pero no en el úlcus gástrico inducido por AAS<sup>54</sup>, b) Prostaglandinas, su efectividad en la resolución de las úlceras gastroduodenales por AAS no está actualmente aclarada. Hawky y cols.<sup>53</sup> compararon 200 µg/6 h de misoprostol versus 20-40 mg de omeprazol en el tratamiento de úlceras gastroduodenales por AAS, encontrándose superioridad muy significativa del omeprazol a dosis de 20 mg sobre el misoprostol.

Drogas antisecretoras: Tampoco es bien conocida la eficacia de los AH2 en la curación de úlceras gastroduodenales por AAS. Estudios, muchos de ellos abiertos, no controlados o no randomizados, y otros aleatorizados pero de escaso número de pacientes<sup>55,56</sup> han sugerido beneficio de los AH2 en el tratamiento de úlceras gastroduodenales con un porcentaje de curación del 75% y 87% respectivamente, incluso sin la retirada de la AAS.

Walán y cols.<sup>57</sup> y Yeomans y cols.<sup>52</sup> en sendos estudios multicéntricos randomizados, encontraron que en el subgrupo de úlceras gastroduodenales por AAS o AINES la incidencia de curación es significativamente mayor si se emplea omeprazol y no ranitidina (porcentajes de curación de 80% vs 63%). Agraval y cols.<sup>58</sup> demostró que otro IBP, lansoprazol a dosis de 30 mg/día es mejor que 150 mg/12 h de ranitidina en la resolución de úlceras gastroduodenales con AAS con porcentajes de curación de 75% vs 57% respectivamente. Todas estas observaciones sugieren que los IBP curan mejor las úlceras gastro-

duodenales que los AH2, incluso sin la retirada de AAS<sup>59,60</sup>. Además, la eficacia de los AH2 es menor en las úlceras gástricas<sup>61</sup>. Clase de indicación de omeprazol I, de misoprostol y AH2 IIa y del sucralfato IIa en úlcus duodenal, IIb en úlcus gástrico.

### Prevención de complicaciones gastroduodenales

La AAS es a veces sustituida en los pacientes de riesgo por antiagregantes con mejor perfil gastroresistente, como la ticlopidina o el clopidogrel. Pero en la mayoría de los casos se opta por terapia protectora concomitante, que describiremos a continuación. *Sucralfato*: no ha demostrado beneficio en prevenir la aparición de úlceras gastroduodenales en pacientes recibiendo AAS<sup>62</sup>. Clase de indicación III. *Antagonistas receptores H2*: el uso de estos fármacos para la prevención de úlceras relacionadas con la ingesta de AAS no se recomienda actualmente<sup>35</sup>. Varios estudios prospectivos randomizados y una reciente revisión de la Cochrane Database, han demostrado pobre beneficio de los AH2 en las úlceras por AAS y un coste-beneficio ineficaz<sup>63-66</sup> y, por tanto, su uso en prevención primaria y secundaria no está recomendada. Indicación, Clase III. *Inhibidores de la bomba de protones*: múltiples estudios multicéntricos randomizados<sup>67-70</sup> varias revisiones<sup>24,35,65,71</sup>, incluyendo la exhaustiva revisión según criterios de MBE de la Cochrane Database<sup>66</sup> y una reunión de consenso<sup>33</sup> han identificado a los IBP, en concreto al omeprazol como el agente efectivo y mejor tolerado en la prevención primaria y secundaria de las úlceras tanto gástricas como duodenales producidas por el uso crónico de AAS<sup>72</sup>. Indicación, Clase I. *Prostaglandinas*: existe abundante literatura<sup>23,34,65,66,71</sup> que apoya el uso de misoprostol en la prevención de efectos adversos gastrointestinales con el uso de AAS. Pero su beneficio no es tan claro como el del omeprazol<sup>35</sup> y es más evidente sobre la producción de úlceras gástricas<sup>66</sup> por otra parte éste fármaco es peor tolerado que el omeprazol con efectos secundarios, muy molestos, como diarrea y dolor abdominal<sup>34,66</sup>. Clase de indicación IIa.

## 2. Toxicidad de anticoagulantes en el tracto gastrointestinal

El principal efecto secundario de estos fármacos es el sangrado, sobre todo en el uso crónico de anticoagulantes orales. Y el lugar más frecuente de sangrado es el tracto gastrointestinal<sup>73</sup>. Johsen y cols.<sup>74</sup> analizaron la incidencia de sangrado gastrointestinal (GI) alto en 4.294 enfermos consecutivos identificados en el registro de altas de un hospital ho-

landés, en tratamiento con anticoagulantes, solos o en combinación con otras drogas, y la compararon con la incidencia en la población general no expuesta al fármaco. El riesgo de sangrado GI fue de 2,8 (95%, IC=1,6-4,5) en los tratados con anticoagulantes sólo y aumentaba al 3,8 (95%, IC=0,8-11) si la AAS era tratamiento concomitante. La hemorragia probablemente se produce por daño de la mucosa gastrointestinal, identificable endoscópicamente en el 83% de los casos. Generalmente se trata de úlcera duodenal o gástrica<sup>75</sup>.

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo asociados al aumento de incidencia de hemorragias en los pacientes en tratamiento crónico con anticoagulantes son (tabla II): a) *Historia de sangrado GI* y no de úlcera previa solo, siendo la incidencia de sangrado GI si éste existía previamente del 30% y sólo del 5% de no existir este antecedente<sup>76</sup>, b) *Uso concomitante de AAS*, que ha sido identificada claramente en análisis estadísticos de regresión logística como factor independiente de sangrado GI y otras AINES<sup>77</sup>, c) *Elevación de la ratio internacional normalizado (INR)* por encima del rango terapéutico establecido para cada grupo de riesgo, d) *Edad avanzada*, en estos casos la respuesta anticoagulante se exagera, tanto en la fase de iniciación como en la crónica<sup>78,79</sup>, y d) *Historia de enfermedad vascular cerebral previa*<sup>79</sup>.

Otros factores de probable riesgo elevado de sangrado GI son, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad neoplásica, malnutrición, diarrea y déficit de vitaminas K. Debe tenerse en cuenta además la interacción de otras drogas utilizadas frecuentemente en cardiología que aumentan la acción anticoagulante de éstos fármacos, como: amiodarona, clofibrato, propafenona, propranolol, sulfpirazona, simvastatina y quinidina<sup>10</sup>.

**Tabla III Manejo de la hemorragia GI aguda en pacientes anticoagulados**

La decisión de revertir anticoagulación y la cuantía de reversión debe individualizarse.

Un INR superior al rango terapéutico debe corregirse con plasma fresco.

Bajar el INR a 1,5-2,5 permite una endoscopia diagnóstica y terapéutica efectiva.

La restitución de la anticoagulación debe individualizarse.

### **Prevención de complicaciones gastroduodenales**

No existen tantas referencias en la literatura sobre la prevención primaria y secundaria de complicaciones GI con el uso de anticoagulantes como en el caso de la AAS. Pueden inferirse las pautas de manejo de las indicadas para la AAS, ya descritas anteriormente, dado que ésta es tratamiento concomitante con anticoagulantes en muchas entidades cardiológicas. Podemos concluir que en pacientes anticoagulados con riesgo de sangrado debe prevenirse el mismo, preferentemente, con omeprazol 20 mg/día<sup>33,66,72</sup>.

### **3. Manejo del sangrado gastrointestinal en el cardiópata**

#### **a) Hemorragia GI en pacientes antiagregados**

El porcentaje de pacientes cardiópatas en tratamiento con AAS que sangran por el tracto GI es realmente bajo y el manejo entraña poca complejidad, dado que la retirada de la aspirina no conlleva inmediato riesgo trombótico. Además, después del episodio agudo de sangrado digestivo alto, se suele sustituir el tratamiento crónico de AAS por otro antiagregante de mejor perfil, como el clopidogrel o la ticlopidina, además de instaurar prevención farmacológica secundaria, preferentemente con omeprazol.

#### **b) Hemorragia GI en pacientes anticoagulados**

El manejo de la hemorragia gastrointestinal en pacientes cardiópatas con tratamiento anticoagulante implica además de la aplicación de las medidas generales, un enfoque especial debido al hecho de que la decisión de revertir la anticoagulación puede tener arriesgadas consecuencias tromboembólicas. Así, se debe valorar siempre este riesgo frente al de la persistencia del sangrado de mantenerse el tratamiento anticoagulante. El grado de la reversión de la anticoagulación debe pues individualizarse.

Medidas generales (tabla III): Un paciente con un INR muy superior al rango terapéutico, necesita ser tratado con plasma fresco<sup>80</sup>. En una serie la corrección del INR a 1,5-2,5, permitió el correcto diagnóstico endoscópico sin complicaciones y una incidencia de curación del episodio de sangrado similar a la alcanzada en pacientes sangrantes no anticoagulados<sup>75</sup>. En contraste con el empleo de plasma fresco, la administración de vitamina K tiene un comienzo de

acción retardado y prolonga el tiempo requerido para reinstaurar la anticoagulación terapéutica<sup>79,81</sup>.

Después del manejo endoscópico apropiado, es seguro restituir la anticoagulación en pocos días. Kuwada y cols.<sup>82</sup> revisaron las endoscopias realizadas en 5 años consecutivos, identificando todos los pacientes en los que la anticoagulación fue retirada por sangrado GI. Todos los pacientes pudieron ser seguidos, un tiempo medio de 8 meses y se pudo establecer la incidencia de episodios tromboembólicos. Se incluyeron 27 pacientes, 17 (63%) en tratamiento anticoagulante por portar prótesis mecánica cardíaca. En estos últimos la media de días sin medicación anticoagulante fue de 3 días y de 7 en los pacientes anticoagulados por otras patologías. Sólo se detectó 1 episodio tromboembólico y además no hubo más episodios de sangrado tras la instauración de anticoagulación. Concluyeron que aunque el riesgo de episodios tromboembólicos existe tras la retirada de la anticoagulación, éstos son infrecuentes. Cuando se quiere reponer la anticoagulación con rapidez se debe empezar instaurando heparina no fraccionada intravenosa o, más recientemente, de bajo peso molecular subcutánea.

### **c) Hemorragia GI en pacientes anticoagulados con prótesis valvulares cardíacas mecánicas**

Este caso conlleva la máxima complejidad de manejo, por el estrecho margen entre el riesgo tromboembólico elevado y el riesgo también elevado de sangrado en estos pacientes<sup>83</sup>. Así se ha descrito que el riesgo de tromboembolismo en pacientes con prótesis mecánicas sin anticoagulación es del 4% paciente/año<sup>84</sup> y depende de la localización de la válvula y del tipo de la misma. Las válvulas en posición mitral o la doble sustitución en posición mitral y aórtica conllevan el máximo riesgo. En el primer caso el doble exactamente que si la válvula está ubicada en posición aórtica<sup>84</sup>. Las válvulas mecánicas de bola tienen mayor riesgo que las bivalvas o de disco basculante<sup>85</sup>. Si además se añade la presencia de fibrilación auricular (FA) o embolismo previo, el riesgo aumenta aún más.

Con correcto tratamiento anticoagulante este riesgo disminuye a 1% paciente/año<sup>83,86</sup>. El riesgo de sangrado en este caso es de 1,4% paciente/año. Este riesgo aumenta si se añade AAS al tratamiento anticoagulante, sin que se consiga por otra parte disminuir el riesgo embólico<sup>84</sup>. El factor de riesgo de sangrado más potente es la historia de hemorragia previa<sup>87</sup>.

Cannegieter y cols.<sup>85</sup> describieron que la intensidad de la terapia anticoagulante para pacientes cardiópatas con prótesis mecánicas es óptima, la que produce menos episodios embólicos y hemorrágicos,

cuando el INR está entre 2,5-4,9. Para alcanzar este nivel de anticoagulación se deben conseguir rangos de INR de 3-4.

Ananthasubramanian y cols.<sup>88</sup> comunicaron que el riesgo de tromboembolismo tras la retirada de la anticoagulación en pacientes con prótesis mecánicas con hemorragia GI es bajo. La recurrencia del sangrado a los 6 meses de restauración de la anticoagulación no fue frecuente y sugirieron que el tratamiento agresivo de la fuente de sangrado y el riesgo-beneficio de continuar la anticoagulación debe ser considerado.

### **4. Procedimiento endoscópico en el paciente cardiópata**

#### **a) Con tratamiento anticoagulante**

Antes de establecer las recomendaciones de uso de esta técnica, deben tenerse en cuenta por un lado los riesgos inherentes al procedimiento y por otra parte el riesgo tromboembólico de la entidad subyacente<sup>80</sup>.

Riesgos del procedimiento: Los riesgos de la endoscopia varían según su potencial de producir sangrado incontrolado y se clasifican en bajo riesgo: esófago-gastro-duodenoscopia diagnóstica, sigmoidoscopia y colonoscopio flexible sin/con biopsia, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada diagnóstica, inserción de prótesis biliar sin esfinterectomía endoscópica, endosonografía y enteroscopia. Los procedimientos de alto riesgo: polipectomía colonoscópica, polipectomía gástrica, ablación y coagulación láser, esfinterectomía endoscópica y procedimientos que pueden producir hemorragias inaccesibles por endoscopia como dilatación de estenosis benignas o malignas, gastrostomía percutánea endoscópica y aspiración con aguja guiada por endosonografía<sup>89-92</sup>.

Riesgo inherente a la enfermedad subyacente: Se clasifican según su probabilidad de producir tromboembolismo: condiciones de bajo riesgo: trombosis venosa profunda, FA paroxística o crónica establecida no asociada a enfermedad valvular, válvulas protésicas biológicas, válvulas mecánicas en posición aórtica. El riesgo absoluto de embolismo al retirar la medicación es de 1-2 por mil pacientes. Condiciones de alto riesgo: FA con enfermedad valvular incluyendo la presencia de válvula mecánica, válvula mecánica en posición mitral o mitro-aórtica y válvulas mecánicas con embolismo previo.

*Recomendaciones de manejo de la endoscopia (tabla IV)<sup>80</sup>*

- A) Procedimientos de bajo riesgo: no se establece cambio en el tratamiento anticoagulante. Se debe sin embargo retrasar en caso de INR superior a rango terapéutico.

**Tabla IV Manejo del procedimiento endoscópico en pacientes con anticoagulación**

Riesgo del procedimiento	Riesgo de la entidad subyacente	
	Alto	Bajo
Alto	Retirar Ao 3-5 d antes	Retirar Ao 3-5 d antes
	Heparina sí INR bajo	Reiniciar Ao post-procedimiento
Bajo	No retirar Ao. Retrasar sí INR alto	

Ao = Anticoagulación.

- B) Procedimientos de alto riesgo en pacientes con bajo riesgo: se retira anticoagulación 3-5 días antes del procedimiento.
- C) Procedimientos de alto riesgo en pacientes de alto riesgo: se retira medicación 3-5 días antes del procedimiento. La decisión de administrar heparina no fraccionada o de bajo peso molecular cuando el INR es inferior al rango terapéutico debe individualizarse y se debe en todo caso retirar la heparina 4-6 horas antes del procedimiento y reponerla 2-6 horas después del mismo. Se debe comenzar ese mismo día la anticoagulación oral simultánea con la heparina 2-3 días hasta conseguir de nuevo un INR óptimo.

### b) Con tratamiento antiagregante

En ausencia de sangrado agudo, la endoscopia puede realizarse en pacientes tomando antiagregantes, sin necesidad de retirada de la medicación.

En resumen: 1) los pacientes cardiópatas con tratamiento antitrombótico, tienen riesgo elevado de padecer gastropatía: erosión /úlcera /sangrado. 2) En el tratamiento de la dispepsia o de las úlceras se deben emplear inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, mejor que derivados de las prostaglandinas o AH2. 3) La prevención primaria o secundaria en pacientes cardiópatas con tratamiento antitrombótico debe hacerse en los que tienen criterios de alto riesgo. El tratamiento indicado son inhibidores de la bomba de protones, omeprazol preferentemente. 4) Los pacientes anticoagulados tienen una alta incidencia de sangrado y el sitio más común es el tracto GI. Riesgo que aumenta con un INR superior al rango terapéutico, edad avanzada, tratamiento concomitante con AAS y sangrado pre-

vio. 5) La reversión de la anticoagulación en pacientes con sangrado GI y su instauración posterior debe ser individualizada. Un INR de 1,5-2,5 permite un manejo endoscópico sin riesgos. Un INR elevado debe corregirse con plasma fresco. 6) Los pacientes con prótesis mecánicas anticoagulados tienen una incidencia de sangrado de 1,4% pte/año y su manejo es complejo, pero la incidencia de episodios tromboembólicos por retirada de la anticoagulación es baja. 7) En los procedimientos endoscópicos de los pacientes cardiópatas sangrantes con tratamiento antitrombótico deben tenerse en cuenta el riesgo de sangrado inherente a la técnica y de tromboembolismo de la enfermedad subyacente.

## ASCITIS E INSUFICIENCIA CARDÍACA

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) pueden presentar hepatomegalia con alteración de las enzimas hepáticas. El fracaso cardíaco derecho, de larga evolución, puede producir cirrosis hepática y ascitis con aumento de la presión auricular y conlleva retrógradamente, a elevación de la presión venosa hepática, produciendo aumento del volumen del hígado, que adopta un color rojo-violáceo y, al corte, muestra la imagen de «nuez moscada». Los cambios en la histología del tejido hepático muestran dilatación de las venas centrolobulares y de los sinusoides, con extravasación de hematíes; los hepatocitos adyacentes están comprimidos, atróficos e hipóxicos y desarrollan necrosis centrolobular. La congestión crónica provocará el desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática<sup>93</sup>.

Las causas más frecuentes del fracaso agudo y crónico del corazón derecho son la enfermedad coronaria, cardiomiopatía hipertensiva, enfermedad valvular reumática, insuficiencia tricuspídea y la pericarditis constrictiva<sup>94</sup>.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha refieren sensación de distensión abdominal en el hipocondrio derecho, que se exacerba con los esfuerzos, en la palpación del abdomen encontramos hepatomegalia dolorosa y se puede observar el refluo hepatoyugular al presionar sobre la zona hepática. La frecuencia de aparición de los signos clínicos acompañantes en la ICC los podemos ver en la (tabla V)<sup>95</sup>. La hepatomegalia y los edemas periféricos se ven en la mayoría de los pacientes, la ascitis aparece cuando la ICC es de larga evolución. La presión venosa central elevada es el signo más importante que nos indica el origen cardíaco de la ascitis<sup>96</sup>.

La congestión hepática produce alteración moderada de las cifras de bilirrubina, transaminasas y pro-

**Tabla V Frecuencia de signos congestivos, sin tener en cuenta la dilatación de las venas del cuello, en la insuficiencia cardíaca**

Hepatomegalia	90%
Edemas periféricos	77%
Derrame pleural	25%
Espplenomegalia	20%
Ascitis	7%

trombina que son más o menos intensas dependiendo de la función cardíaca y del grado de hepatomegalia<sup>95</sup>. La ascitis en la ICC es habitualmente serosa, pero, al igual que ocurre en la cirrosis hepática, puede en ocasiones ser hemorrágica<sup>97</sup>. El análisis del líquido ascítico muestra: un gradiente de concentración de albúmina sérica/albúmina mayor o igual a 1,1 g/dl como en la cirrosis, pero la concentración de proteínas totales es mayor o igual a 2,5 g/dl en la ICC con ascitis, siendo menor en los cirróticos. La concentración de LDH y el recuento de hematíes en la ICC es mayor que en los cirróticos<sup>98</sup>.

En la ecografía abdominal se puede ver hepatomegalia con dilatación de las venas suprahepáticas y de la vena cava inferior. La ecocardiografía es valiosa para determinar la causa de la insuficiencia cardíaca, pero también, la radiografía de tórax es útil siempre, puesto que la presencia de cardiomegalia orienta hacia el origen cardiológico de la ascitis<sup>93</sup>.

### Evaluación del paciente con ascitis

Tras la historia clínica y exploración física el estudio del paciente debe incluir un hemograma completo, estudio de coagulación, análisis bioquímico con enzimas hepáticas, bilirrubina, proteínas séricas, albúmina, nitrógeno ureico, creatinina, aclaramiento de creatinina e iones en sangre y orina; la ecografía abdominal, radiografía de tórax y ecocardiografía; y por supuesto una paracentesis diagnóstica. De forma rutinaria en el líquido ascítico se debe solicitar el recuento celular, concentración de proteínas y albúmina y cultivo de la muestra<sup>99</sup>.

### Tratamiento de la ascitis

El tratamiento médico conlleva reposo, dieta baja en sodio, diuréticos y el tratamiento cardiológico preciso (vasodilatadores, digitálicos, enalapril, etc.) Debe considerarse el estado nutricional del paciente

que, generalmente tienen las proteínas plasmáticas disminuidas, circunstancia favorecedora de la formación de ascitis y edemas, por lo que pueden ser necesarios los suplementos en la dieta con fórmulas ricas en proteínas o aminoácidos ramificados.

Frecuentemente los pacientes con ascitis excretan menos de 10 mmoles de sodio en orina al día, por lo que se crea un balance positivo de sodio con retención de agua y acúmulo de líquido ascítico. En esta situación se recomienda, en primer lugar restringir la ingesta de sal a 3 g/día aproximadamente, y en los pacientes con mayor retención de sodio, la restricción de sal será mayor. Además, la mayoría de los pacientes necesitan tratamiento diurético para eliminar la ascitis y los edemas<sup>100</sup>.

Los pacientes también, pueden tener alterada la excreción de agua que les hace desarrollar hiponatremia. El aclaramiento de agua libre está reducido en parte por la descarga no osmótica de la hormona antidiurética, estimulada por el volumen plasmático efectivo reducido, y el filtrado glomerular disminuido. El tratamiento con diuréticos puede aumentar la hiponatremia. En los pacientes con sodio sérico inferior a 130 mmol/l es aconsejable restringir la ingesta hídrica.

Los diuréticos más frecuentemente usados son los agentes que actúan sobre el túbulito distal, como la espironolactona, y el asa de Henle, particularmente, la furosemida. La dosis de espironolactona necesaria depende de la concentración de aldosterona plasmática. Normalmente la dosis de 100-150 mg/día produce natriuresis, las dosis superiores (más de 300 mg/día) aumentan la frecuencia de las complicaciones (hiponatremia, hipertotasemia, acidosis metabólica, hipomagnesemia). Otros diuréticos útiles son el amiloride y el triamterene. La furosemida y la torasemida inducen natriuresis pero a dosis altas producen hipopotasemia, azotemia e hiponatremia. Se recomienda el control periódico de la función renal y de los iones en sangre y orina. La dosis de diuréticos debe ajustarse para no exceder la pérdida de peso en 750-900 g/día en pacientes con ascitis, y, cuando además tienen edemas, se puede tolerar hasta 1.500 g de pérdida diaria. El uso no controlado de diuréticos puede producir encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal<sup>100</sup>.

Las paracentesis evacuadoras, con reposición adecuada de expansores plasmáticos, y el uso posterior de diuréticos se asocia a una mejoría en la función cardíaca y pulmonar, así como menores complicaciones en pacientes con ascitis de gran volumen. La eliminación de la ascitis reduce la presión auricular derecha con aumento inicial del gasto cardíaco, aunque sin cambios de la presión capilar pulmonar, determinada mediante cateterismo; posteriormente, disminuye la presión de enclavamiento y del gasto cardíaco, hecho que justifica la reposición

de albúmina y la expansión plasmática<sup>101</sup>. Existe controversia respecto a los volúmenes que se deben extraer en cada sesión (6-10 o más litros) y el tipo de expansor plasmático a usar. La mayoría de los autores coinciden en un menor número de complicaciones (hiponatremia, encefalopatía, insuficiencia renal) con el uso de albúmina respecto a la poligelina y los dextranos<sup>102,103</sup>. Siempre la meta es el control de la ascitis, no su total eliminación.

### Manejo de la ascitis refractaria

Un pequeño porcentaje de los pacientes se hace refractario al tratamiento médico, los intentos de aumentar la dosis de diuréticos se asocian con hiponatremia, hiperkaliemia e insuficiencia renal, así como desarrollo de encefalopatía hepática. El tratamiento de elección será la paracentesis evacuadora con reposición de volumen, con 8 g de albúmina intravenosa por cada litro extraído. Si las paracentesis se hacen necesarias más de una vez al mes o desarrollan insuficiencia renal o hidrotórax se plantea la valoración de otras soluciones<sup>104</sup>. La derivación peritoneovenosa (Shunt de LeVeen) o la colocación de un TIPS (shunt portosistémico intrahepático) son técnicas no exentas de graves complicaciones, por lo que no estaría recomendado en el manejo de la ascitis refractaria en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>104</sup>.

### El síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal ocurre en la insuficiencia hepática marcada e hipertensión portal, caracterizándose por alteración de la función renal. A nivel renal existe una intensa vasoconstricción arterial que determina una reducción del filtrado glomerular en ausencia de anomalías histológicas. Se produce una intensa retención renal de sodio y agua con formación de ascitis, edemas e hiponatremia dilucional. En la circulación sistémica se produce una vasodilatación arterial con hipotensión arterial. El Club Internacional de la Ascitis estableció unos criterios mayores, necesarios para su diagnóstico. Los criterios menores no son imprescindibles pero refuerzan el diagnóstico, ver (tabla VI)<sup>105</sup>.

El tratamiento con fármacos vasodilatadores como la dopamina no logran modificar de forma significativa el filtrado glomerular. La diálisis es poco eficaz puesto que la mayoría de los pacientes presentan complicaciones graves (diátesis hemorrágica, hipertensión, hemorragia digestiva). El trasplante hepático teóricamente es la única medida terapéutica eficaz, pero es corta la supervivencia de los pacientes a partir del diagnóstico del síndrome hepatorenal, y

**Tabla VI Criterios diagnósticos del síndrome hepatorenal**

#### Mayores

- Insuficiencia hepática avanzada e hipertensión portal.
- Filtrado glomerular bajo: creatinina  $> 1,5 \text{ mg/dl}$  o aclaramiento de creatinina  $< 40 \text{ ml/min}$ .
- Se deben excluir otras causas de insuficiencia renal (infecciones, fármacos nefrotóxicos, glomerulonefritis, shock, deshidratación, exceso de diuréticos), ausencia de enfermedad renal crónica conocida o uropatía obstructiva.
- Proteinuria  $< 500 \text{ mg/día}$ .
- Ausencia de mejoría de la función renal después de la retirada del tratamiento diurético y expansión del volumen plasmático con 1,5 litros de suero salino isotónico.

#### Menores

- Diuresis  $< 500 \text{ ml/24 h}$ .
- Sodio urinario  $< 10 \text{ mEq/l}$ .
- Osmolaridad urinaria  $>$  osmolaridad plasmática.
- Hematíes  $< 50/\text{campo}$ .
- Sodio plasmático  $< 130 \text{ mEq/l}$ .

la mayoría fallecen antes de que pueda realizarse el trasplante<sup>105</sup>.

En el paciente cardíaco el tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca (pericardiectomía, prótesis valvulares, derivaciones coronarias, trasplante cardíaco<sup>93</sup>), cuando las condiciones del paciente lo permitan, es prioritario y puede revertir el cuadro.

El Shunt de LeVeen o la colocación de un TIPS producen un aumento del filtrado glomerular pero estos procedimientos requieren estudios controlados que valoren su eficacia y complicaciones para recomendarlo en estos casos. Además en el paciente con insuficiencia cardíaca aumentan las complicaciones (edema pulmonar, hemólisis, coagulación intravascular diseminada, trombosis, sepsis), por lo que desgraciadamente en el momento actual no los podemos recomendar como solución en estos casos<sup>105</sup>.

### ANGIODISPLASIA DEL COLON

La angiodisplasia del colon es una malformación vascular, responsable del 6%, aproximadamente, de las causas de hemorragia digestiva baja y se asocia frecuentemente con la estenosis aórtica en el anclano. En la población joven y pediátrica es muy rara su aparición<sup>106</sup>. Las lesiones se localizan más fre-

cuentemente en el ciego y el colon ascendente, y se caracterizan por presentar una acumulación focal de vasos ectásicos y distorsionados en la mucosa y la submucosa colónica<sup>107</sup>.

La patofisiología es desconocida, pero parece ser el resultado de un proceso degenerativo asociado con la edad. La ectasia de los vasos submucosos puede producirse por una obstrucción crónica de bajo grado en el sitio de penetración del músculo. Se ha sugerido que en la estenosis aórtica la presión de perfusión baja, y el pulso periférico anormal produciría necrosis isquémica de la lámina propia del endotelio, entre la ectasia y la luz colónica, produciendo la hemorragia<sup>108</sup>.

Se encuentra estenosis aórtica entre el 15 y el 25% de los pacientes con angiodisplasia gastrointestinal<sup>109</sup>. También, se han descrito asociaciones con estenosis mitral<sup>110</sup>, insuficiencia renal y diálisis, divertículo de Meckel y prolapsio de la válvula mitral<sup>111</sup>, enfermedad de Von Willebrand tipo 2, ectasias a otros niveles del tracto digestivo<sup>112</sup>. Cuando se asocia a pacientes con cirrosis hepática alcohólica se han descrito mayor número de capilares mucosos que en los pacientes no cirróticos<sup>113</sup>. Se han publicado casos de hemorragia digestiva baja por angiodisplasia en pacientes con otra patología potencialmente sangrante, como linfoma intestinal, páncreas ectópico, colitis ulcerosa o diverticulosis<sup>114-117</sup> y tras ingesta de AINES<sup>118</sup>.

**Diagnóstico:** Habitualmente se diagnostica por endoscopia o angiografía. La angiografía mesentérica selectiva tiene alta sensibilidad en el diagnóstico, demostrando relleno precoz de los racimos de arteriolas en el borde antimesentérico, tras la infusión del contraste intravenoso, y presencia de ovillos capilares con lento vaciado en la zona de la arteria ileo-cólica. Extravasación de contraste solo se observa cuando existe sangrado activo.

En la endoscopia pueden verse las lesiones múltiples, planas de 4-8 mm, con aspecto de colecciones sanguíneas rojas submucosas, a veces con una vena prominente. La sensibilidad de la técnica es algo menor que la angiografía pero tiene la ventaja de poder realizarse maniobras terapéuticas en el momento de la exploración. También, se puede realizar endoscopia intraoperatoria, que permite localizar las lesiones por transiluminación. La TAC muestra acúmulo de vasos en la pared del colon y relleno venoso temprano<sup>119</sup>. También puede diagnosticarse por eco-doppler endoscópico<sup>120</sup> y por gammagrafía con hematíes marcados con <sup>99m</sup>Tc<sup>121</sup>.

**Tratamiento:** En la mayoría de los pacientes se pueden coagular las lesiones sanguíneas por vía endoscópica (escleroterapia, electrocoagulación, argón, sonda de calor y láser) con buenos resultados, siendo la complicación más grave la perforación de la pared, especialmente, con la electrocoagulación

monopolar y el Láser YAG<sup>122</sup>. Se identifica la lesión con una sonda Doppler pulsado de alta frecuencia, introducida por el canal del colonoscopio permitiendo la inyección de sustancias esclerosantes<sup>120</sup>.

En muchos casos no se consigue reconocer macroscópicamente todas las lesiones vasculares y es necesario una colectomía subtotal para controlar el sangrado<sup>123</sup>. Se ha descrito buena respuesta al tratamiento farmacológico con ácido tranexámico (agente antifibrinolítico) en un paciente con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis<sup>124</sup>, y se ha observado desaparición de los episodios de hemorragia digestiva por angiodisplasia después del tratamiento quirúrgico de sustitución valvular en la estenosis aórtica grave<sup>125,126</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Richter JE: Approach to the patient with noncardiac chest pain. En: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia, Pa: JP Lippincott; 1995, p. 648.
- Szarka LA, De Vault KR, Murray JA: Diagnosing gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 97-101.
- Katz PO, Castell DO: Approach to the patient with unexplained chest pain. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Supl.): S4-S8.
- Singh S, Richter J, Hewson E y cols.: The contribution of gastroesophageal reflux to chest pain in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 824-30.
- Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE y cols.: Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83.
- Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA y cols.: Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1181-5.
- Katz PO, Dalton CB, Richter JE y cols.: Esophageal testing in patients with non-cardiac chest pain and/or dysphagia. *Ann Intern Med* 1987; 106: 593-7.
- Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM y cols.: Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2161-8.
- Borzecki AM, Pedrosa MC, Prashker MJ: Should noncardiac chest pain be treated empirically? A cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 844-52.
- Heras M, Ortiz AF, Gómez Guindal JA y cols.: Guías de práctica clínica de la SEC sobre el uso de antiagregantes y anticoagulante en Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 801-20.
- Tomás L: Evolución de la Cardiopatía isquémica y de los factores de riesgo en España. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 3-9.
- Goldstein M: Stroke prevention and health care issues: an American perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 29-33.
- Schussheim AE, Fuster V: Thrombosis, antithrombotic agents and the antithrombotic approach in cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 205-38.
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA y cols.: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. (The Cardiovascular Health Study.) *Am J Cardiol* 1994; 74: 238-41.
- Sackett DL, Richardson WS, Roseboro W, Haynes RB: Necessity of evidence-based medicine. En: Evidence-based

- medicine. How to practice and teach evidence-based medicine, 1997. Pearson Professional Limited, Momento médico iberoamericano, S.L. Madrid 1997; 1-7.
16. Wallace J: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112: 1000-16.
  17. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival): Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: *Lancet* 1988; 2: 349-60.
  18. Douthwaite AH, Lincott GAM: Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach. *Lancet* 1988; 2: 1222-5.
  19. Levy H: Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease: a report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Center. *N Engl J Med* 1974; 290: 1158-62.
  20. Dobrilla G, Bervenutti S, De Guelmi A: The epidemiology of the gastroduodenal damage induced by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Recenti Prog Med* 1997; 88: 202-11.
  21. Peura DA, Lanza FL, Gustout CJ, Fontan PG: The American College of Gastroenterology Bleeding Register: preliminary findings. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 924-8.
  22. Weil J, Colin-Jones D, Langman M: Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995; 310: 827-30.
  23. Lanas A: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin and potential ways of reduce risk of complication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 6: 623-6.
  24. Singh G, Triadafilopoulos G: Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999; 26: 18-24.
  25. Singh G: Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105: 31-8.
  26. Bjorkman DJ: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am J Med* 1996; 101: 25-32.
  27. Longstreth GF: Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-10.
  28. García-Rodríguez LA, Jick H: Risk of upper gastroduodenal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-72.
  29. Hochain P, Berkelman I, Czernichow P: Which patients taking aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug bleed? A case control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 419-26.
  30. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-40.
  31. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665-70.
  32. Barkin J: The relation between *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 105: 22-7.
  33. Sung J, Russell RI, Nyeomans y cols.: Non-steroidal anti-inflammatory drug toxicity in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 58-68.
  34. MM Wolfe, DR Lichtenstein, G. Singh: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
  35. Lanas AI: Current approaches to reducing gastrointestinal toxicity of low dose aspirin. *Am J Med* 2001; 110: 70-3.
  36. Kim JG, Graham DY: *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritis patients receiving chronic NSAID therapy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 203-7.
  37. Thillainayagam AV, Tabaqchali S, Warrington SJ, Farthing MJ: Interrelationships between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and gastroduodenal disease: a prospective study in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1085-9.
  38. Laine L, Cominelli F, Sloane R, Casini-Raggi V, Marin-Sorenson M, Weinstein WM: Interaction of NSAIDs and *Helicobacter pylori* on gastrointestinal injury and prostaglandin production: a controlled double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 127-35.
  39. Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I: Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users: response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996; 39: 22-6.
  40. Chan FK, Sung JJ, Chung SC y cols.: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-9.
  41. Hawkey CJ, Tulassa Z, Szczepański L y cols.: Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal antiinflammatory drugs: HELP NSAID study. *Lancet* 1998; 352: 1016-21.
  42. Schoen RT, Vender RJ: Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-58.
  43. Hochain P, Capet C, Colin R: Digestive complications of aspirin. *Rev Med Interne* 2000; 50-9.
  44. Hawkey CJ: Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000; 119: 521-35.
  45. Lee M, Cryer B, Feldman M: Dose effects of aspirin on gastric prostagladins and stomach mucosal injury. *Ann Intern Med* 1994; 120: 184-9.
  46. Wallace JL, McKnight W, Miyasaka M: Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury. *Am J Physiol* 1993; 265: 993-8.
  47. Koturek SJ, Kwiecien N, Obtulowicz W y cols.: Double blind controlled study on the effect of sucralfate on gastric prostaglandin formation and microbleeding in normal and aspirin treated man. *Gut* 1986; 27: 1450-6.
  48. Pounder R: Silent peptic ulceration: deadly silence or golden silence? *Gastroenterology* 1989; 96: 626-31.
  49. Lanza FL, Aspinall RL, Swabb EA, Davis RE y cols.: Double blind, placebo-controlled endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus cimetidine on tolemelin-induced mucosal injury to the stomach and duodenum. *Gastroenterology* 1988; 95: 289-94.
  50. Saunders JHB, Oliver RJ, Higson DL: Dispepsia: incidence of nonulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J* 1986; 292: 665-8.
  51. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ y cols.: Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-9.
  52. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.
  53. Hawky CJ, Karrash JA, Szczepański L: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med* 1998; 338: 727-34.
  54. McCarthy DM: Sucralfate. *N Engl J Med* 1991; 325: 1017-25.
  55. Crocker JR, Cotton PB, Boyle AC, Kinsella P: Cimetidine for peptic ulcer in patients with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 275-8.
  56. Davis J, Collins AJ, Dixon SAJ: The influence of cimetidine on peptic ulcer in patients with arthritis taking anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 54-8.
  57. Walan A, Bader JP, Classen M: Effect of omeprazol and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcers. *N Engl J Med* 1989; 320: 69-75.

58. Agrawal N, Safdi M, Wruble L y cols.: Effectiveness of lan-soprazole in the healing of NSAID induced gastric ulcer in patients continuing to take NSAIDs. *Gastroenterology* 1998; 114: 52-3.
59. Lad R, Armstrong D: Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal disease by acid suppression. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 135-42.
60. Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ: The management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury. *Scand J Gastroenterol (Supl.)* 1991; 188: 87-91.
61. Curtis WD, Griffin JW: Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury: therapeutic recommendations. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5: 99-109.
62. Agarwal NM, Roth S, Graham DY: Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 195-200.
63. Robinson MG, Griffin JW Jr, Bowers J: Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 424-8.
64. Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesly G, Wood JR: Prevention of gastrointestinal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988; 297: 1017-21.
65. Goldstein JL: Who needs prophylaxis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and what is optimal prophylaxis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 11-5.
66. Rostom A, Wells G, Tugwell P y cols.: Prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3: CD002296.
67. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhazsz L y cols.: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid suppression trial: ranitidine versus omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment (ASTRONAUT) study group. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.
68. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szepański L y cols.: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus misoprostol for NSAID-induced ulcer management (OMNIUM) study group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
69. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S y cols.: Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-8.
70. Hawkey CJ: Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID Steering Committee. (Oppulent study.) *Am J Med* 1998; 104: 67-74.
71. Dajani Ez, Klamut MJ: Novel therapeutic approaches to gastric and duodenal ulcers: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 1537-44.
72. Hawkey CJ: Management of gastroduodenal ulcers caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 173-192.
73. Choudari CP, Palmer KR: Acute gastrointestinal haemorrhage in patients treated with anticoagulants drugs. *Gut* 1985; 36: 483-4.
74. Johnsen JP, Sorensen HT, Hellermkjoerm L y cols.: Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thrombo Haemost* 2001; 86: 563-8.
75. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR: Gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994; 35: 464-6.
76. Landefield CS, Beythe RS: Anticoagulant related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-28.
77. Lanas A, Bajador E, Serrano P y cols.: Effects of nitrate and prophylactic aspirin on upper gastrointestinal bleeding: a retrospective case-control study. *J Int Med Res* 1998; 26: 120-8.
78. Stein PD: Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 163-72.
79. Sebastian JL, Tresdan DD: Use of anticoagulants in older patients. *Drugs Aging* 2000; 16: 409-35.
80. American Society for Gastrointestinal endoscopy: Guidelines on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy* 1998; 48: 672-5.
81. Madura JA, Rockstool M, Wease G: The management of patients on chronic coumadin therapy undergoing subsequent surgical procedures. *Am Surgeon* 1994; 60: 542-7.
82. Kuwada SK, Balm R, Gostout CJ: The risk of withdrawing chronic anticoagulation because of acute GI bleeding. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1116-9.
83. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Opiari C, Rahimtoola SH: Outcome 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthesis, final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152-8.
84. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Biet E: Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Circulation* 1994; 89: 635-41.
85. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR y cols.: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1994; 333: 11-7.
86. Stein RD, Alpert JS, Cope Land J y cols.: Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1992; 102: 44-55.
87. Kvistad P, Bergstrom R, Halm T, Stahl E: Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 2000; 21: 1099-111.
88. Ananthasubramanian K, Beathi JN, Rosman HS, Jayam V, Borzak S: How safety and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001; 119: 478-84.
89. Waye J: Colonoscopy. *CA Cancer J Clin* 1992; 42: 350-65.
90. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN: Nd: YAG laser photoocoagulation in colorectal adenoma. Evaluation of its safety, usefulness and efficacy. *Gastroenterology* 1986; 90: 1865-73.
91. Rutgeerts P, Vantrappen G, Broeckaert L y cols.: Palliative Nd: YAG laser therapy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: impact on quality of remaining life. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 87-90.
92. Cotton PB, Lehman G, Vennes J y cols.: Endoscopic sphincterotomy complication and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-93.
93. Rouillon JM, Michel H: Foie cardiaque. En: *Foie-Pancreas* Editions Techniques- Encycl Med Chir. Paris. 1990, p 6.
94. Van der Merwe S, Dens J, Daenen W, Desmet V, Fevery J: Pericardial disease is often not recognised as a cause of chronic severe ascites. *J Hepatol* 2000; 32: 164-9.
95. Michael W Fried: The liver in systemic illness. En: *Hepatology: a textbook of liver disease*. Zakim-Boyer, 3<sup>rd</sup> Ed: WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1996. p 1706.
96. Alcorn JM: Left ventricular diastolic dysfunction presenting as ascites: the importance of clinically assessing central venous pressure. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 83-5.
97. Goel AK, Ganesan L, Edelstein M: Hemorrhagic ascites due to congestive heart failure. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1176-7.
98. Runyon BA: Cardiac ascites: a characterization. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 410-2.
99. Pérez Álvarez M, Navarro Royo C, González Sanz-Agero P y cols.: Diseño e implantación de una vía clínica para la he-

- patopatía crónica con ascitis en el Hospital La Paz. *Rev Esp Enf Digest* 2001; 93: 193.
100. Gerbes AL. Medical treatment of ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. En: *Therapy in liver diseases*. J Rodés, V Arroyo. Ed. Doyma. Barcelona. 1992. p 143.
  101. Collins P, McIntyre N: Efecto de la enfermedad hepática en el sistema cardiovascular, el pulmonar y los vasos pulmonares. En: *Tratado de Hepatología Clínica*. Ed: Rodés J. Masson-Salvat Medicina. Barcelona. 1993. p 1413.
  102. Ginés P, Arroyo V, Quintero V y cols.: Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93: 234-41.
  103. Planas R, Ginés P, Arroyo V y cols.: Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotics patients with tense ascites treated with total paracentesis: results of a randomized study. *Gastroenterology* 1990; 99: 1736-45.
  104. Arroyo V: Ascitis. En: *Tratamiento de las enfermedades hepáticas*; Bruguera M, Miño G, Pons F, Moreno R. Asociación Española para el Estudio del Hígado. 1997. p 51.
  105. Ginés P, Guevara M: Síndrome hepatorenal. En: *Tratamiento de las enfermedades hepáticas*; Bruguera M, Miño G, Pons F, Moreno R. Asociación Española para el Estudio del Hígado. 1997. p 67.
  106. De la Torre Mondragón L, Vargas Gómez MA, Mora Tiscarreno MA, Ramírez Mayans J: Angiodysplasia of the colon in children. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 72-5.
  107. Sinar DR, O'Brien TF: Benign neoplasm and vascular malformations of the large and small intestine. En: *Gastrointestinal Disease*. 4<sup>th</sup> Ed. Sleisenger and Fordtran; WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1989. p. 1363.
  108. Hurst W: Vascular disease of the Digestive system. En: *The Heart arteries and veins*. 7<sup>th</sup> Ed McGraw-Hill. New York. 1990. Vol II. p 1461.
  109. Gargot D, Cadrelan JF, Moussali J, Benhamou Y, Valla D, Opolon P: Is there an association between arteriovenous malformation of the colon (angiodysplasia) and aortic stenosis? *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 3-7.
  110. Carrascosa M, Pérez Castrillón JL, Valle Bernad R, Sillero Jiménez L: Angiodysplasia of the colon and mitral stenosis. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 74.
  111. Properzi A, Casilli N, Mancinelli G, Giangiuliani G: Angiodysplasia of the colon, Meckel's diverticulum and cardiac malformation. A case report. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22: 354-6.
  112. Lefrancois C, Dubus L, Maurel J, Chiche L, Lavergne JM, Boire-Derlon A: Digestive hemorrhage disclosing an angiodysplasia and von Willebrand disease type 2. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997; 16: 978-1.
  113. Naveau S, Leger-Ravet MB, Houdayer C, Bedossa P, Lemaigne G, Chaput JC: Nonhereditary colonic angiodysplasia: histomorphometric approach to their pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 839-42.
  114. González Valverde FM, Méndez Martínez M, Osma Córdoba MD, Ballester Moreno A: Small bowel lymphoma associated to carcinoid of the duodenum and angiodysplasia of the colon. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1999; 91: 312-3.
  115. Ciriza de los Ríos C, Sánchez Sánchez ML, Romero Araúzo MJ, Díez Ordóñez MS, Díaz Rubio M: Digestive hemorrhage caused by duodenal ectopic páncreas and diffuse angiodysplasia of the colon. *Ann Med Intern* 1994; 11: 389-91.
  116. Martínez Caballero A, Martínez MN, Serrano J, Verdú J, Coronas M, Caballero O: Ulcerative colitis and colonic angiodysplasia associated with a lower digestive hemorrhage. Their diagnosis by <sup>99m</sup>Tc-labelled red blood cells. *Rev Esp Enf Digest* 1997; 89: 51-4.
  117. Trendell-Smith NJ, Warren BF, Sheffield EA, Durdey P: An unusual case of colonic angiodysplasia. *J Clin Pathol* 1995; 48: 272-5.
  118. Pierrugues R, Fontes J: Hemorrhagic angiodysplasia of the right colon after ingestion of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 1041-2.
  119. Junquera F, Quiroga S, Saperas E y cols.: Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. *Gastroenterology* 2000; 119: 581-4.
  120. Jaspersen D: Endoscopic Doppler in diagnosis and therapy of angiodysplasia. *Endoscopy* 1993; 25: 197.
  121. Martínez MN, Martínez Caballero A, Serrano J y cols.: Recurrent rectorrhagia caused by angiodysplasia of the colon localized exclusively by scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc red blood cells. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 138-40.
  122. Foutch PG: Colonic angiodysplasia. *Gastroenterologist* 1997; 5: 148-56.
  123. Oshiro T, Tamai O, Nosato E, Shiraishi M, Kusano T, Muto Y: Migrating site of bleeding in a right colon demonstrating angiodysplasia following a segmental resection of the colon. A unique variant of angiodysplasia. *Dig Surg* 2000; 17: 537-41.
  124. Vujkovac B, Lavre J, Sabovic M: Successful treatment of bleeding from colonic angiodysplasias with tranexamic acid in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 536-8.
  125. Renault A, Le Ver C, Colloigner M y cols.: Cure of digestive hemorrhage in colonic angiodysplasia after valvular replacement for severe aortic stenosis. *Ann Med Interne (Paris)* 1995; 146: 191-2.
  126. Obadia JF, Brachet A, Lanchón JP, Raoux MH, Brenot R, David M: Colonic angiodysplasia with chronic digestive hemorrhage cured after valvular replacement for aortic valve stenosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 569-72.

# Corazón y enfermedades pulmonares

J. A. Perea Egido, F. García Gallego, C. García Quero\*, R. Álvarez Sala\*

Servicios de Cardiología y de Neumología\*.

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

### Dificultad interpretativa y especificidad de los síntomas cardiopulmonares

La disnea es uno de los síntomas más comunes, tanto en consultas ambulatorias como en urgencias. El diagnóstico diferencial es, en muchas ocasiones, difícil, y requiere de gran pericia por parte del clínico y de apoyo de procedimientos diagnósticos. La determinación del origen cardíaco de la disnea precisa, con frecuencia, de la ayuda de diferentes pruebas complementarias. La historia clínica y la exploración física tienen una gran utilidad en la elección de las pruebas diagnósticas pertinentes y de las actitudes terapéuticas iniciales. Es importante recoger la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, antecedentes de enfermedades pulmonares y/o cardiológicas, procesos concomitantes, tiempo de evolución, factores desencadenantes, etc.<sup>1</sup>.

La taquipnea, frecuencia respiratoria aumentada, es común en los pacientes con disnea, especialmente, en los procesos con afectación intersticial como la fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca izquierda, neumonías, etc. En cambio, la bradipnea es propia de alteraciones metabólicas como la acidosis metabólica, aunque, también, puede observarse en los trastornos ventilatorios obstrutivos. Las espiraciones laboriosas y alargadas suelen relacionarse con la afectación de bronquios pequeños como ocurre en la bronquitis, asma y enfisema. La afectación de la fase inspiratoria es más propia de obstrucción de vías aéreas de mayor calibre. La aparición de disnea en reposo o con pequeños grados de esfuerzo, indica la gravedad de la afectación patológica. La presencia de ortopnea, disnea que se acentúa con el decúbito, caracteriza a la insuficiencia cardíaca con éxtasis pulmonar.

Las exploraciones básicas como el electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax; y otras, más específicas, como el ecocardiograma, las pruebas de función respiratoria y la ergometría estándar son

precisas para identificar las causas y gravedad de la disnea. La prueba de esfuerzo con medición del consumo de oxígeno y de gases espirados tiene ventajas sobre la ergometría convencional, puesto que permite conocer de una forma más exacta la capacidad funcional del paciente y, además, establecer el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>2</sup>.

La determinación plasmática de BNP (brain natriuretic peptide), en cualquiera de sus formas, se correlaciona con la presencia y gravedad de la disfunción ventricular. La ausencia de niveles elevados de este péptido en el suero de los enfermos indica baja probabilidad del origen cardíaco de la disnea. Diferentes estudios han comprobado que el valor predictivo negativo de este test es del 100% y su valor positivo del 40%<sup>3</sup>. El BNP es, además, un indicador pronóstico y puede servir de guía en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Otro síntoma común es el dolor torácico, importante en la cardiopatía isquémica, que puede tener causa pulmonar como el tromboembolismo pulmonar, neumotórax y neumomediastino, además de procesos inflamatorios (neumonía, pleuritis, tumores etc.<sup>4</sup>) A tal efecto, en los servicios de urgencia y, especialmente, en los pacientes con dolor torácico y un ECG normal, es imprescindible, además de la anamnesis, exploración física, la realización de una radiografía simple de tórax que permita descartar la mayoría de estos procesos.

Además de estos dos síntomas capitales otros como fatigabilidad, síncope, tos, hemoptisis, ronquera, poliglobulía, etc. son compartidos por enfermedades del aparato circulatorio y respiratorio.

### Cor pulmonale y repercusión de las neumopatías sobre el corazón

Los procesos propiamente pulmonares causan lesiones cardíacas. La alteración de la función respiratoria y consecuentemente la hipoxia provoca un

aumento de la presión en los lechos vasculares pulmonares y de la postcarga del corazón derecho y ocasiona el cuadro denominado *cor pulmonale* tanto agudo como crónico.

En la tabla I se exponen las causas determinantes de cardiopatía de origen pulmonar. Aunque todas las causas enumeradas pueden dar origen a la aparición de *cor pulmonale*, el desarrollo de éste es más frecuente en unos casos que en otros. La cardiopatía en el seno de estos procesos va íntimamente ligada a la aparición de hipertensión pulmonar (HTP), sostenida en el tiempo en el caso de su forma crónica. La importancia de la HTP radica en el hecho de que su presencia es un factor de mal pronóstico en la mayoría de los procesos que la desencadenan. Los mecanismos que dan lugar al aumento de la presión en el lecho pulmonar se resumen en los siguientes: 1) Hipoxia que es el estímulo vasoconstrictor conocido más poderoso sobre el lecho arterial pulmonar. 2) Destrucción anatómica de los vasos en la enfermedad pulmonar crónica

obstructiva, y 3) Disminución de calibre disponible para el flujo en los vasos pulmonares (embolias, trombosis, trastornos primarios de los vasos como en la HTP primaria). En estos procesos se han implicado factores humorales de la regulación del flujo y diámetro de los vasos, alteraciones de la coagulación e hiperactividad del sistema simpático.

## ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Dada la elevada prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) merece analizar su relación con el desarrollo de HTP. La EPOC se caracteriza por una limitación del flujo aéreo no completamente reversible. La alteración del flujo aéreo normalmente es progresiva y se asocia con la presencia de una respuesta inflamatoria de los pulmones a sustancias o gases nocivos. Debe sugerir el diagnóstico de EPOC, la presencia de tos de larga evolución, producción de esputo, disnea (progresiva, persistente, que empeora con el esfuerzo y durante las infecciones respiratorias), así como la existencia de antecedentes de exposición ambiental a tabaco, contaminación atmosférica, agentes químicos, productos industriales, mineros etc. La confirmación diagnóstica se obtiene mediante la espirometría, con la demostración de obstrucción al flujo aéreo ( $FEV_1 < 80\%$  y  $FEV_1/FVC < 70\%$  post-broncodilatación). Otras alteraciones son el aumento del volumen residual, la capacidad pulmonar total y una respuesta limitada e incompleta a los broncodilatadores<sup>5</sup>. Esta prueba permite, además, valorar la gravedad de la obstrucción<sup>6</sup>.

La prevalencia de EPOC, según la OMS (1990), se estima, aproximadamente, en un 9 por 1.000 en varones y un 7 por 1.000 en mujeres<sup>7</sup>, si bien parece que estas cifras infraestiman la situación en países industrializados, así como en determinados grupos de población. La prevalencia de *cor pulmonale* en pacientes con EPOC, varía entre un 9 y un 40% en estudios necróticos, incrementándose hasta un 70% en los que como indicador se usa el empeoramiento de la función pulmonar ( $FEV_1 < 0,61$ ), así como, en pacientes que presentan hipoxemia, hipercapnia y policitemia. Sin embargo, la aparición de datos congestivos en pacientes con EPOC, suele ser un acontecimiento tardío, generalmente, en pacientes con enfermedad hipóxica y durante reagudizaciones<sup>8</sup>.

La elevación de la presión pulmonar en pacientes con EPOC es, generalmente, moderada y raramente alcanzan los valores detectados en pacientes con hipertensión pulmonar primaria<sup>9</sup>, oscilando la presión arterial pulmonar entre 25 y 35 mmHg<sup>10</sup> en reposo, incrementándose de forma significativa con el es-

**Tabla I Causas de afectación cardíaca pulmonar**

1. Enfermedades que afectan a los vasos pulmonares:
  - a. Enfermedades primarias de la pared arterial:
    - I. Hipertensión pulmonar primaria.
    - II. Arteritis pulmonar granulomatosa.
    - III. Tóxicos (aminorex, tóxicos intravenosos).
    - IV. Hepatopatía crónica.
    - V. Estenosis pulmonar periférica.
  - b. Procesos trombóticos:
    - I. Anemia de células falciformes.
    - II. Microtrombosis pulmonar.
  - c. Causa embólica (TEP, embolismos gaseosos, grasos, amnióticos, etc.).
2. Afectación de los lechos pulmonares por compresión extrínseca (tumores mediastínicos, aneurismas, granulomas, fibrosis...).
3. Enfermedades del aparato neuromuscular y de la pared torácica:
  - a. Enfermedades neuromusculares.
  - b. Cifoescoliosis.
  - c. Toracoplastias.
  - d. Síndromes de hipoventilación (síndrome de apnea del sueño).
4. Enfermedades parenquimatosas pulmonares y de la vía aérea:
  - a. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
  - b. Fibrosis quística.
  - c. Enfermedades infiltrativas (neumopatía rídica, fibrosis pulmonares, sarcoidosis, enfermedades del tejido conectivo...).
  - d. Obstrucción de las vías aéreas superiores.
  - e. Enfermedad de las alturas.

fuerzo<sup>11</sup>. Su progresión es generalmente lenta, aunque su presencia indica peor pronóstico<sup>12</sup>.

Del 27 al 33% de los pacientes con EPOC que desarrollan congestión periférica tienen una supervivencia de 5 años<sup>13</sup>.

Los factores que desencadenan hipertensión pulmonar en la EPOC implican, más que a la propia pérdida de unidades funcionales respiratorias y vasculares, a los descubiertos en la hipertensión pulmonar primaria, como la hipoxia, la desestructuración del árbol vascular, la poliglobulía, los cambios en la mecánica pulmonar y la disfunción endotelial. Todos ellos están interrelacionados entre sí, sin que se pueda establecer un peso específico para cada uno<sup>14</sup>. En las reagudizaciones, en relación con el empeoramiento de la mecánica respiratoria, la hipoxemia y acidosis, las cifras de HTP pueden alcanzar cifras de hasta 70 mmHg, con datos de congestión derecha consecuencia de disminución transitoria de la contractilidad del ventrículo derecho.

Los fármacos vasodilatadores no han demostrado que a largo plazo produzcan mejoría sintomática en la hemodinamia pulmonar y pueden ser potencialmente peligrosos al desencadenar hipotensión sistémica y síntope. El tratamiento prolongado con oxígeno continuo, en los casos de hipoxemia crónica es útil tanto en la atenuación de la elevación de la presión pulmonar con el ejercicio en EPOC leve-moderado<sup>9</sup>, como en la mejoría hemodinámica en los enfermos con patología más avanzada e hipertensión pulmonar en reposo. Se ha constatado que la oxigenoterapia aumenta la supervivencia<sup>15</sup>.

## SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

### SUEÑO

#### Definición

Pausas respiratorias como consecuencia de la obstrucción parcial (hipopneas) o completa (apneas) de las vías aéreas superiores de más de 10 segundos de duración, en número de 10 o más cada hora, que provocan casi siempre una reducción de la saturación arterial de oxígeno. El diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se establece cuando el índice de apnea-hipopnea es de 10 o más a la hora. Este índice es el número total de apneas e hipopneas dividido por el tiempo total de sueño, expresado en minutos y multiplicado por 60<sup>16</sup>. Las principales manifestaciones clínicas del SAOS quedan reflejadas en la tabla II.

La incidencia de SAOS se estima entre un 2 y un 10% de la población, según los diferentes estudios, y aumenta progresivamente con la edad. Probablemente las divergencias existentes entre los ensayos se deban a distintas metodologías en la selección de pacientes y diversos criterios de definición del SAOS. En torno al 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan episodios nocturnos de apnea/hipopnea, predominantemente de tipo central<sup>17</sup>. Numerosos factores se correlacionan, de forma estrecha, con la posibilidad de desarrollar un SAOS como son, edad, obesidad e historia familiar. Hay también una serie de condiciones que parecen favorecer la aparición de este síndrome como son: hábito tabáquico, alcoholismo, sedentarismo y algunos medicamentos<sup>18</sup>. Inicialmente se consideraba que era un trastorno predominante masculino, no obstante, el número de mujeres afectadas es mayor de

**Tabla II Signos y síntomas del síndrome de apnea obstructiva del sueño**

Síntomas	Signos
Ronquidos	Hipertensión
Apneas nocturnas	Sobrepeso
Despertar nocturno	Anomalías orofaríngeas (úvula gruesa, lengua gruesa, paladar blando redundante)
Diáforesis nocturna	
Actividad motora anormal durante el sueño	<i>Alteraciones cardiovasculares:</i>
Enuresis	Hipertensión sistémica y/o pulmonar
Reflujo gastroesofágico	<i>Cor pulmonale.</i>
Somnolencia diurna excesiva	Insuficiencia Cardíaca.
Cefaleas	Angor, infarto de miocardio
Pérdidas de memoria o concentración	Arritmias cardíacas, anomalías de conducción
Alteraciones de la personalidad	Muerte súbita
Depresión	Isquemia cerebral
Dolor torácico	
Impotencia	
Disminución de libido	

lo que se pensaba, así como el número de casos no diagnosticados. En el estudio de Young y cols.<sup>19</sup>, se observó que el 9% de las mujeres y el 24% de los varones presentaban episodios nocturnos de apnea/hipopnea, y un 2% de las mujeres y un 4% de los varones cumplían criterios de SAOS. He y cols.<sup>20</sup> en un estudio practicado con 385 pacientes con apneas del sueño, 247 sin tratamiento con dispositivos de presión positiva o cirugía de la vía aérea, detectó una mortalidad acumulada del 37% a los ocho años en los pacientes que presentaban más de 20 apneas/hora. Esta mortalidad se reducía drásticamente con el tratamiento sobre la vía aérea, en cualquiera de sus opciones.

### **Implicación del sistema nervioso simpático**

Numerosos datos obtenidos de los estudios clínicos parecen revelar la existencia de un aumento de la actividad simpática en los pacientes con SAOS. Sin embargo, no está claro el mecanismo responsable de esta interrelación, aunque se ha demostrado un aumento en los niveles de catecolaminas circulantes en plasma, así como en orina<sup>21</sup>. Otros autores<sup>22</sup> no encuentran una adecuada correlación de estos niveles con el índice de apneas ni con el nivel de desaturación durante las mismas. De igual forma, la alteración de la variabilidad cardiovascular es un factor pronóstico para el desarrollo de eventos cardiovasculares y está íntimamente ligado al equilibrio del sistema vegetativo. La variabilidad cardiovascular de los enfermos con SAOS se encuentra alterada aún en ausencia de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca u otra enfermedad y podría estar implicada en el posterior desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>23</sup>.

Se supone que la hipoxia y la hipercapnia, actuando por vía de los quimiorreceptores, incrementan la actividad simpática. La respuesta del sistema nervioso simpático está potenciada durante la situación de apnea<sup>24</sup>. Como consecuencia de lo anterior existe un predominio vasoconstrictor, lo que determinaría un aumento de presión sanguínea durante el sueño. Esta situación, a su vez, parece conllevar un aumento de la actividad simpática y de las cifras de tensión arterial durante el día. El mecanismo subyacente a esta persistencia diurna del proceso alterado es desconocido, pero podría deberse a un empeoramiento de la sensibilidad de los barorreceptores sanguíneos<sup>25</sup>, que ejercen una influencia inhibitoria sobre la respuesta de los quimiorreceptores a la hipoxia. La presencia de SAOS, por los mecanismos previamente descritos, contribuiría a alterar el ritmo circadiano de la actividad autonómica<sup>26,27</sup>. Esto parece relacionarse con el nivel de desaturación nocturna. Por otra parte, se ha descrito una depen-

dencia entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la diferencia individual en la sensibilidad de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo<sup>28</sup>.

### **Hipertensión arterial y SAOS**

Se considera que el SAOS está presente en, al menos, un 30% de los casos de hipertensión arterial<sup>29</sup>. Además, los pacientes con SAOS tienen mayores niveles de tensión arterial en el momento de ser valorados en la clínica por primera vez, y esta hipertensión es más difícil de controlar que en la población sin SAOS.

Los efectos cardiovasculares del SAOS dependen de múltiples factores que interaccionan de forma compleja, como son las alteraciones del sistema nervioso autónomo, las alteraciones bioquímicas inducidas durante el sueño (hipoxia e hipercapnia) y la presencia de factores mecánicos. Como ya se ha descrito, durante las fases de apnea se produce un aumento de la actividad simpática, que determina alteraciones sobre la frecuencia cardíaca y aumento de la presión arterial, que provocan cambios circulatorios crónicos y condicionan la aparición de hipertensión sistémica y pulmonar y, posiblemente, desarrollo de arritmias cardíacas. Durante el sueño normal existe un predominio del tono vagal y una reducción en la presión sanguínea. Sin embargo, los enfermos con SAOS tienen un incremento de las cifras de tensión sistólicas y diastólicas durante el mismo<sup>30</sup>.

La presencia de hipoxemia e hipercapnia determina en las paredes de los vasos una situación de acidosis, que favorece la liberación de múltiples agentes vasoactivos como prostacilinas, tromboxanos, endotelinas y arginina-vasopresina, ICAM-1, VCAM-1<sup>31-33</sup>, los cuales actúan de forma local y difusa alterando la respuesta parietal (mecanismo ampliamente estudiado como favorecedor del desarrollo y mantenimiento de hipertensión arterial y sus complicaciones).

El resultado de este estado de vasoconstricción supone un aumento de las postcarga y de la tensión parietal del ventrículo, determinando de forma crónica una adaptación por hipertrofia. En el SAOS durante la fase de recuperación de la apnea el paciente desarrolla una situación de hiperventilación que favorece el aumento del retorno venoso por disminución de las presiones intratorácicas, provocando bruscas distensiones de la pared auricular derecha, lo que aumenta la liberación de péptido auricular natriurético, que explica la frecuente diuresis nocturna<sup>34</sup>. La estimulación simpática mantenida, junto con la activación del eje renina-angiotensina-al-dosterona y la disminución de la sensibilidad renal al péptido auricular natriurético contribuirían al desa-

rrollo de hipertensión arterial mantenida<sup>34</sup>. Durante el sueño existe una caída fisiológica de la tensión arterial que oscila entre el 5 y el 15% según la fase. Sin embargo, los pacientes con apnea del sueño tienen una elevación de las cifras de tensión en torno a un 25% durante la fase de apnea. Este aumento es de origen multifactorial y no depende del grado de desaturación arterial exclusivamente, de forma que no se puede eliminar simplemente con el aporte de oxígeno<sup>35</sup>.

Se estima que la prevalencia de SAOS en pacientes con hipertensión arterial oscila entre un 26 y un 50% de los casos. Worsnop y cols.<sup>36</sup> encontraron en pacientes hipertensos (tratados y no tratados), frente a una población control, que el 38% de los hipertensos en tratamiento y sin tratar tenían un índice de apnea/hipopnea mayor de cinco, frente a los normotensos que presentaban un 4% de casos. En cambio, cuando efectuaron el tratamiento estadístico, aunque aparecía correlación entre la hipertensión arterial y la apnea del sueño, ésta no podía desligarse de otros factores como eran el índice de masa corporal (el más fuertemente ligado), la edad o el sexo.

Hoy en día, el SAOS se reconoce como una causa importante de hipertensión arterial resistente al tratamiento médico convencional. A pesar de ello, todavía quedan dudas acerca de su importancia como mecanismo implicado en el desarrollo de hipertensión arterial esencial, o como causa de hipertensión arterial secundaria<sup>37</sup>.

## SAOS y arritmias cardíacas

La incidencia de arritmias cardíacas en los pacientes con SAOS oscila entre un 40 y un 60%<sup>38,39</sup>. Los enfermos con arritmias, generalmente tienen apneas y desaturaciones más importantes que los que no las tienen. La prevalencia de los diferentes tipos de arritmias varía entre los diferentes autores. Sin embargo, casi todos los trabajos coinciden en la mayor frecuencia de arritmias supraventriculares, que oscila en torno a un 25%. En el estudio de Hoffstein y Mateika<sup>38</sup> el 35% de los enfermos con SAOS desarrollan algún tipo de trastorno del ritmo ventricular y rachas de taquicardia ventricular en un 0,4% de los pacientes. En todos ellos se detectó un elevado índice de episodios de apnea/hipopnea, con desaturaciones arteriales de oxígeno significativamente bajas ( $\text{SaO}_2$  inferior al 70%), aunque, tanto en los enfermos como en el grupo control se objetivó una elevada incidencia de arritmias. Por otra parte, la presencia de latidos ventriculares ectópicos (comunicados en un 60-70% de los pacientes con apnea del sueño) no difiere significativamente de la esperada en la población general. Sin embargo, cuando se alcanza un nivel de

desaturación inferior al 60% parece aumentar el umbral para el desarrollo de arritmias ventriculares<sup>39</sup>.

Los trastornos de conducción, tipo bloqueo aurículo-ventricular, ritmos de la unión o pausas sinusales de más de dos segundos, oscilan entre un 3 y un 10%<sup>40</sup>. En la mayoría de los casos, el mecanismo responsable no es una alteración estructural o funcional de los nodos, como revelan los estudios electrofisiológicos. Se piensa que una disfunción del sistema nervioso central provocaría una atonía del nervio geniogloso y obstrucción de la vía aérea superior, lo que conllevaría la aparición de hipoventilación alveolar, con hipoxia y acidosis. La hipoxemia, como estimulante de la ventilación, provocaría un poderoso esfuerzo inspiratorio contra la vía ocluida, que aumentaría el tono parasimpático produciendo bradicardia o asistolia. El hecho de que la bradicardia pueda ser prevenida mediante la administración de atropina, a pesar de persistir la apnea, permite reforzar la importancia del tono parasimpático como mecanismo implicado en estos procesos<sup>41</sup>. La recuperación del ritmo cardíaco al despertar se correlaciona con la disminución del tono parasimpático y el aumento de la actividad simpática asociada. La implicación pronóstica, en términos de morbi-mortalidad, de estas alteraciones de la conducción es controvertida. Por otra parte, el tratamiento de la apnea mediante la apertura de la vía aérea durante el sueño (traqueotomía o presión positiva) es una medida eficaz para revertir completamente estos trastornos en el 70% de los pacientes y mejorar significativamente el número de eventos en los restantes, disminuyendo significativamente la necesidad de marcapasos<sup>42</sup>.

## SAOS y cardiopatía isquémica

Los factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, etc. suelen estar presentes en los pacientes con SAOS, lo cual introduce un importante factor de confusión al analizar los datos de los primeros estudios. En 1990 se publicó un trabajo realizado por Hung y cols.<sup>43</sup>, con supervivientes de un infarto agudo de miocardio, encontrando que un 36% de los pacientes tenían un índice de apneas mayor del 5%. Estos autores<sup>43</sup> concluían que un índice de apnea mayor de 5,3 era un factor predictor independiente de infarto de miocardio. No obstante, el infarto de miocardio, por si mismo, podría ser un factor de riesgo para desarrollar alteraciones respiratorias, especialmente, si está comprometida la función ventricular izquierda<sup>25</sup>. La prevalencia de SAOS en pacientes con enfermedad coronaria en diversos artículos<sup>44,45</sup> se

sitúa incluso en torno al 50% de los casos. Además, un grupo significativo de ellos desarrollan desaturaciones significativas, lo que podría ser un importante factor de riesgo para la aparición de eventos isquémicos.

Existe relación entre fenómenos isquémicos y SAOS sin que se haya podido establecer claramente la fuerza y la existencia de una relación causa-efecto en esta asociación. Por otra parte, estudios de tratamiento con presión positiva en la vía aérea (CPAP) han demostrado una mejora significativa en la evolución de los pacientes con enfermedad isquémica (por disminuir el número de eventos isquémicos o por mejorar otras alteraciones como la tensión arterial).

### **SAOS y disfunción ventricular izquierda**

La prevalencia de desórdenes del sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca es elevada y la disfunción más grave se suele asociar a mayores desaturaciones nocturnas, lo cual, a su vez, afecta a la propia función ventricular cerrando un círculo vicioso, con consecuencias pronósticas no deseables<sup>46</sup>. La apnea del sueño que se objetiva en las personas con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca es debida tanto a mecanismos centrales (respiración de «Cheyne-Stokes») como obstructivos. Resultados de diferentes estudios son contradictorios a la hora de determinar la independencia de ambos factores aunque se ha demostrado la mejoría de la función ventricular con el tratamiento de la apnea<sup>47,48</sup>.

En la práctica clínica, la importancia que tiene la presencia de SAOS en los pacientes cardiópatas requiere atención no sólo por parte de los médicos generalistas, sino, incluso, por los especialistas cardiólogos, internistas y neumólogos. Como puede vislumbrarse de los datos obtenidos en diferentes estudios, la detección precoz del SAOS puede evitar, en muchas ocasiones, actitudes agresivas innecesarias, especialmente si consideramos la eficacia del tratamiento específico del SAOS. Descartar, inicialmente, esta enfermedad se puede realizar, de forma sencilla, incorporando a la historia clínica tres preguntas: ¿Le han dicho que ronca mientras duerme? ¿Se despierta con frecuencia por la noche? ¿Se duerme con facilidad durante el día, incluso haciendo tareas? Probablemente con este interrogatorio no conseguiremos seleccionar a todos los pacientes con SAOS ni excluir a la totalidad de los que no lo tienen, pero, en un alto porcentaje de casos, nos pondrá en la pista de un diagnóstico correcto y facilitará el tratamiento más adecuado y eficaz.

### **TROMBOEMBOLISMO PULMONAR**

## **Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

Los fenómenos tromboembólicos pulmonares (TEP) constituyen un problema sanitario de primer orden. Su incidencia, aunque difícil de determinar de forma exacta, se estima que oscila entre un 0,5 y 1 por 1.000 personas al año en los países occidentales<sup>4</sup>. En la práctica mayoría de los casos su aparición está ligada a la presencia de trombosis venosa profunda. Los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de trombosis derivados de la tríada de Virchow, persisten en la actualidad, ampliados por el descubrimiento de nuevas situaciones de riesgo, relacionadas, principalmente, con la existencia de una predisposición genética por alteraciones en el equilibrio trombosis-fibrinolisis (deficiencias de proteínas S y C, antitrombina III, etc.<sup>49</sup>).

Desde el punto de vista fisiopatológico hay que resaltar los siguientes mecanismos fisiopatológicos que influyen en los hallazgos clínicos del TEP y tienen implicaciones pronósticas:

1. Aumento de postcarga ventricular derecha: lo que supone un aumento del estrés miocárdico y del consumo de oxígeno, con isquemia parietal asociada, dilatación y disfunción de ventrículo derecho.
2. Disfunción ventricular izquierda: no está claro el mecanismo responsable. Probablemente esté causada por isquemia relativa consecuencia de la hipoxemia. También juega un destacado papel el cambio geométrico del ventrículo izquierdo, especialmente, del septo, que restaría eficacia a la eyección ventricular, y la caída de la precarga<sup>50</sup>.
3. Hipoxemia: su origen es multifactorial por alteraciones de ventilación-perfusión, alteraciones de la difusión, incremento de los «shunts» pulmonares, reducción de la extracción de oxígeno por bajo gasto e hipotensión<sup>49</sup>.

El pronóstico del paciente con TEP es adverso sin tratamiento. Se han descrito múltiples factores para orientar el riesgo de mala evolución. En su fase aguda la localización del trombo (arterias proximales o segmentos distales), los datos del ecocardiograma y, sobre todo, el riesgo de recurrencia del proceso son marcadores importantes de pronóstico. La afectación de las ramas principales de las arterias pulmonares suele condicionar la aparición de cuadros más graves y la presencia de disfunción ecocardiográfica del ventrículo derecho<sup>51</sup>. Según estudios clásicos la mortalidad del TEP sin tratamiento es de un 30%, cifra que se consigue reducir a un 8% con una adecuada anticoagulación<sup>52</sup>. Autopsias de pacientes muertos por TEP muestran que muchos tuvieron episodios previos de embolia que habían pasado

desapercibidos. En la fase evolucionada del TEP, el pronóstico del paciente está relacionado con la capacidad de restaurar su flujo normal, o de desarrollar hipertensión pulmonar crónica. La clínica de TEP puede variar desde un cuadro de shock hemodinámico, en el tromboembolismo masivo, hasta pasar desapercibido. Los síntomas más frecuentes son: disnea, dolor torácico pleurítico y síncope, aunque no son los únicos. La radiografía de tórax puede ser normal o detectarse alteraciones derivadas de la hipoperfusión distal e irritación pleural (atelectasias, derrame pleural, infiltrados, oligohemia relativa, etc.). La sobrecarga de cavidades derechas en el electrocardiograma ( $S_1Q_3T_3$ ) varía mucho en su forma de presentación entre las diferentes series. El análisis gasométrico arterial suele revelar hipoxemia (aunque hasta el 20% de los pacientes puede estar ausente) e hipocapnia<sup>53</sup>.

Ante la sospecha de TEP es importante valorar los factores de riesgo y clasificar al enfermo en función de la probabilidad, alta, media o baja de embolia pulmonar<sup>49</sup>. El TEP masivo, por sus implicaciones pronósticas, requiere una evaluación rápida y especial, para establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades como el «shock», taponamiento y disección aórtica. Probablemente en este aspecto los datos indirectos aportados por la ecocardiografía permitirían orientar adecuadamente el manejo, aunque sus resultados no se deben considerar concluyentes.

Sin embargo, fuera de esta situación el diagnóstico de TEP se vuelve complejo. Los algoritmos propuestos por las Sociedades Europea<sup>54</sup> y Española de Cardiología<sup>49</sup> (fig. 1), dependen de la evaluación de las diferentes pruebas complementarias y de las posibilidades de cada institución. No obstante, a pesar del avance existente en las diferentes técnicas, se insiste en una adecuada estratificación en función de la historia clínica y pruebas básicas (ECG, radiografía de tórax y bioquímica) y confirmación diagnóstica con gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión, tomografía axial helicoidal, eco-doppler de miembros inferiores y estudios radiológicos con contraste del sistema venoso de miembros inferiores, y, si es precisa, angiografía pulmonar<sup>49</sup>.

El embolismo pulmonar debe prevenirse y una vez que ocurre debe conseguirse la repermeabilización vascular y evitar las recurrencias.

1. Prevención: los pacientes que fallecen debido a un TEP lo hacen en las primeras horas, por lo que ninguna medida terapéutica puede ser más eficaz que la profilaxis. Ante cualquier paciente debe evaluarse su riesgo potencial de sufrir un TEP y una vez evaluado y dependiendo de si el riesgo es bajo, medio o alto iniciarse las medidas físicas y farmacológicas pertinentes para la prevención<sup>49</sup> (tabla III).
2. Conseguir la permeabilidad vascular es el ob-

**Tabla III Estratificación del riesgo y profilaxis de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar**

Riesgo	Procedimiento	Profilaxis
Bajo	Cirugía menor Neurocirugía	No precisa Medias de compresión gradual HNF 5000 u. 2 veces al día Compresión neumática intermitente. Movilización precoz
Moderado	Cirugía abdominal, torácica o ginecológica	HNF 5.000 u/8-12 h. Enoxaparina 40 mg/día sc Dalteparina 2.500 ó 5.000 u/día sc Medias de compresión gradual. Compresión intermitente Movilización precoz
Alto	Cirugía ortopédica Traumatismo múltiple Lesión medular	HNF ajustada según APTT Enoxaparina 30 mg 2 veces al día. Compresión neumática intermitente Movilización precoz. Medias de compresión gradual
Otras situaciones	Hospitalización médica Encamamiento	Enoxaparina 40 mg sc Medias de compresión gradual Movilización precoz

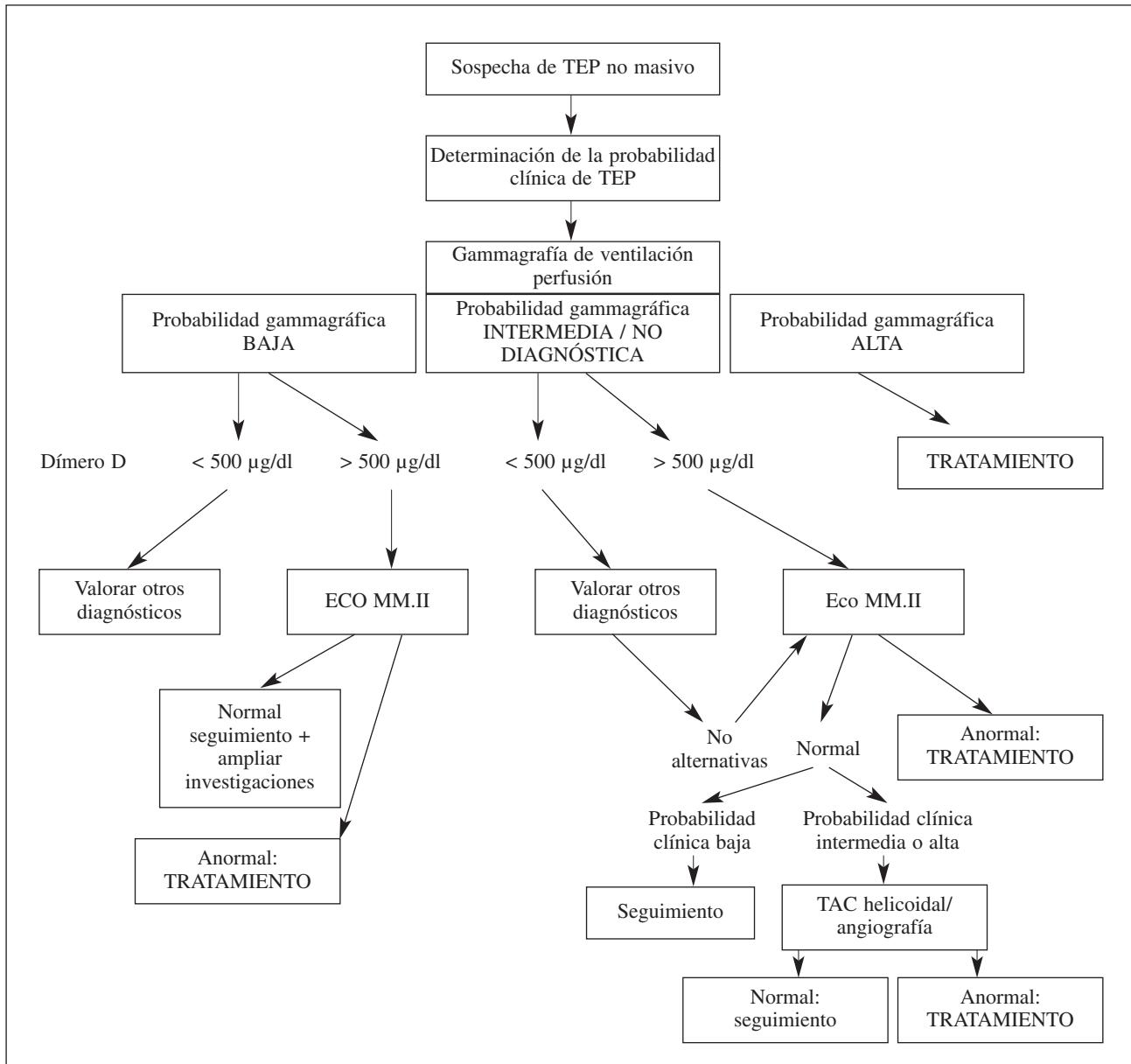


Figura 1.—Algoritmo diagnóstico de tromboembolismo pulmonar NO masivo de la Sociedad Española de Cardiología (resumido)<sup>49</sup>.

jetivo esencial en pacientes en fase aguda, especialmente si hay datos de compromiso hemodinámico o shock. Para esto se han diseñado ensayos con trombolíticos, heparina y eliminación del émbolo en fase aguda, tanto de forma percutánea, como quirúrgica. La heparina sódica actúa fundamentalmente evitando la progresión del trombo en el lecho vascular y la aparición de nuevas trombosis y

embolias, demostrando su eficacia al disminuir la mortalidad. El papel de los trombolíticos es más controvertido, al no haberse demostrado que tengan una clara ventaja sobre la heparina. No obstante, se acepta el empleo de TPA, uroquinasa o estreptokinasa en pacientes con compromiso hemodinámico, siempre seguidos de una adecuada anticoagulación. La embolectomía requiere más estudios

- para situarla adecuadamente, y se reserva para pacientes con mala evolución hemodinámica, lo cual, a su vez, condiciona un mayor riesgo quirúrgico.
3. Evitar las recurrencias: las guías actuales recomiendan el mantenimiento de anticoagulación con dicumarínicos (INR 2-3) durante tres o seis meses, aunque probablemente en pacientes de mayor riesgo, esta debería ser más prolongada, o, incluso, de por vida.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR

Es el incremento de la presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo o de 30 mmHg con el esfuerzo. En 1998 en la conferencia de Evian<sup>55</sup> y bajo el auspicio de la OMS, se aceptó la clasificación que reunió los avances, hasta la fecha, sobre la enfermedad hipertensiva pulmonar (tabla IV). La HTP crónica, sea cual sea su origen, produce una serie de transformaciones en la estructura vascular pulmonar, con cambios en el endotelio, la matriz celular y las células musculares; en el que intervienen factores humorales y reacciones moleculares complejas no del todo bien conocidas. También se estableció la clasificación funcional de los pacientes de acuerdo con un sistema análogo al de la «New York Heart Association» para la disnea de los cardiópatas.

Los síntomas en la mayor parte de las ocasiones son inespecíficos, el más frecuente es la disnea. Las exploraciones complementarias básicas como la radiografía de tórax y el ECG, con crecimiento ventricular derecho, apoyarán la presunción inicial. Estas pruebas son necesarias para la evaluación del paciente, puesto que hasta el 85% de los enfermos tienen alteraciones en las mismas.

El ecocardiograma permite la confirmación de la sospecha inicial y la estimación de la presión pulmonar sistólica, a través de la determinación de la velocidad máxima del «jet» de insuficiencia tricúspide<sup>57</sup>. Existen, además, otros datos hacen sospechar la presencia de HTP, en caso de que no se pueda recoger la insuficiencia tricúspide. Un resumen de estas alteraciones se muestran en la tabla V<sup>57,58</sup>. Es útil, dentro de la evaluación inicial, la práctica de una espirometría simple para descartar procesos obstrutivos pulmonares.

La confirmación diagnóstica de la HTP requiere realizar exploraciones encaminadas a descartar causas reversibles o controlables de este proceso (tabla VI)<sup>59</sup>. El estudio hemodinámico sirve no solo para cuantificar las presiones pulmonares, sino, también, para la realización del test con fármacos vasodilatadores. La respuesta inicial del paciente al test agudo permite predecir el resultado del tratamiento crónico, según el algoritmo de la figura 2<sup>59-61</sup>.

**Tabla IV Clasificación fisiopatológica de la hipertensión pulmonar**

### ARTERIAL

1. *HTP Primaria*
  - Esporádica
  - Familiar
2. *HTP relacionada con:*
  - Enf. colágeno
  - Cortocircuitos izquierda-derecha congénitos
  - Hipertensión portal
  - VIH
  - Fármacos / toxinas
    - ✓ Anorexígenos
    - ✓ Otros
      - ✓ Definitivamente relacionados: aceite tóxico.
      - ✓ Muy probable relación: anfetaminas, L-triptofano.
      - ✓ Posible: meta-anfetaminas, cocaína, agentes quimioterápicos
  - HTP persistente del recién nacido
  - Otras

### VENOSA

1. Cardiopatía izquierda auricular o ventricular
2. Valvulopatía izquierda
3. Compresión extrínseca de las vv. pulmonares principales
  - Fibrosis mediastínica
  - Adenopatías / tumores
4. Enf. venooclusiva pulmonar
5. Otras

### Asociada a *injurias del SISTEMA RESPIRATORIO o/ HIPOXEMIA*

1. EPOC
2. Enf. pulmonar intersticial
3. Apnea del sueño
4. Síndrome de distrés respiratorio
5. Enf. de grandes altitudes
6. Enf. pulmonar neonatal
7. Displasia alvéolo capilar
8. Otros

### Asociada a ENFERMEDAD CRÓNICA TROMBOEMBÓLICA

1. Con afectación de segmentos proximales
2. Obstrucción de arterias pulmonares distales
  - Embolismo pulmonar
  - Trombosis *in situ*

### Miscelánea

1. Inflamatorias (schistosomiasis, sarcoidosis...)
2. Otras

Se han probado varios tipos de vasodilatadores con distintas respuestas: adenosina, acetilcolina, óxido nítrico, prostaglandinas<sup>62, 63</sup>.

## Guías de tratamiento farmacológico de la

**Tabla V Hallazgos de ecocardiográficos en la hipertensión pulmonar**

1. Ausencia o disminución de la onda a de la válvula pulmonar.
2. Cierre mesosistólico de la válvula pulmonar.
3. Dilatación de cavidades derechas.
4. Adquisición de forma de D del ventrículo derecho.
5. Estimación de presión sistólica pulmonar mediante velocidad máxima de insuficiencia tricúspide + presión auricular derecha.
6. Tiempo de aceleración del flujo pulmonar.
7. Velocidad de regurgitación pulmonar.
8. Índice de función miocárdica derecha.

**Tabla VI Investigaciones recomendadas en la evaluación de la hipertensión pulmonar**

1. *Imagen*
  - Radiografía de tórax
  - Ecocardiograma
  - Gammagrafía de ventilación perfusión
  - TAC torácico de alta resolución
  - TAC helicoidal con contraste de arterias pulmonares
  - Angiografía pulmonar
  - Ecografía abdominal
2. *Respiratorio*
  - Gasometría arterial basal
  - Estudio de función pulmonar
  - Monitorización de saturación nocturna de oxígeno
3. *Cardiológicas*
  - ECG
  - Test de esfuerzo
  - Cateterismo cardíaco derecho
4. *Análisis sanguíneos*
  - Hematología y bioquímica rutinarios
  - Función tiroidea
  - Estudios inmunológicos (Ac antifosfolípidos, ANCA, anti-SCL70...)
  - Serología de hepatitis
  - HIV
5. *Orina*
  - Hormona  $\alpha$ -gonadotropina coriónica

## hipertensión pulmonar

1. La anticoagulación crónica está indicada en pacientes con HTP primaria y en los casos derivados de tromboembolismo pulmonar. En los demás grupos, probablemente, también, si se sospecha la participación de mecanismos trombóticos y/o alteraciones de la coagulabilidad

dad según criterio clínico<sup>64</sup>.

2. Los diuréticos están indicados para el alivio de los síntomas de congestión pulmonar.
3. La digoxina es útil en pacientes con disfunción ventricular derecha y signos de insuficiencia cardíaca<sup>65</sup>.
4. La oxigenoterapia está indicada en pacientes con hipoxemia y/o saturaciones < 90% en los registros nocturnos con pulsioximetría.
5. Los antagonistas del calcio, en ausencia de insuficiencia cardíaca, son útiles para mejorar y prolongar la supervivencia en los casos en los que el paciente conserva la capacidad vasodilatadora en los lechos pulmonares<sup>66</sup>. Se ha ensayado el uso de diltiazem, verapamil, nifedipino y amlodipino.
6. El uso de prostaglandinas está justificado, no solo, por sus propiedades vasodilatadoras, incremento del gasto cardíaco<sup>67</sup>, sino, también, por su actividad como inhibidor de la agregación plaquetaria, propiedades anticoagulantes y efecto inhibidor de la proliferación celular<sup>68</sup>. El tratamiento crónico con prostaglandinas mejora la supervivencia y, en los casos de HTP grave, retrasa la necesidad de trasplante pulmonar en un porcentaje no despreciable de pacientes (reducción del riesgo de muerte hasta en un 60%)<sup>69</sup>. Está indicada su utilización en hipertensión pulmonar primaria, formas familiares, enfermedad tromboembólica, infección por virus de la inmunodeficiencia (VIH), conectivopatías, cardiopatías congénitas, sarcoidosis, hipertensión portopulmonar. Se administran por vía intravenosa, aunque recientemente se están ensayando otras alternativas como la vía inhalada, y, en ensayo, está la posibilidad de administración subcutánea.

Como alternativas de tratamiento farmacológico está, de nuevo, cobrando interés la realización de septostomía auricular en casos de hipertensión pulmonar importante, refractaria a tratamiento médico y siempre en casos seleccionados<sup>70</sup>. Pacientes con enfermedad tromboembólica localizada en los segmentos proximales de las arterias pulmonares deben ser considerados para una posible cirugía de trombo-embolectomía<sup>71</sup>. Aquellos con hipertensión pulmonar que mantienen, a pesar del tratamiento médico óptimo, una mala clase funcional (III-IV) pueden beneficiarse del trasplante pulmonar o de pulmón y corazón combinado. Indicadores hemodinámicos del posible beneficio de este procedimiento son: índice cardíaco < 2,1 l/min/m<sup>2</sup> y/o saturación de oxígeno en arteria pulmonar ≤ 63%, y/o presión de aurícula derecha ≥ 10 mmHg, y/o presión en arteria pulmonar media > 55 mmHg. No obstante los resultados de superviven-

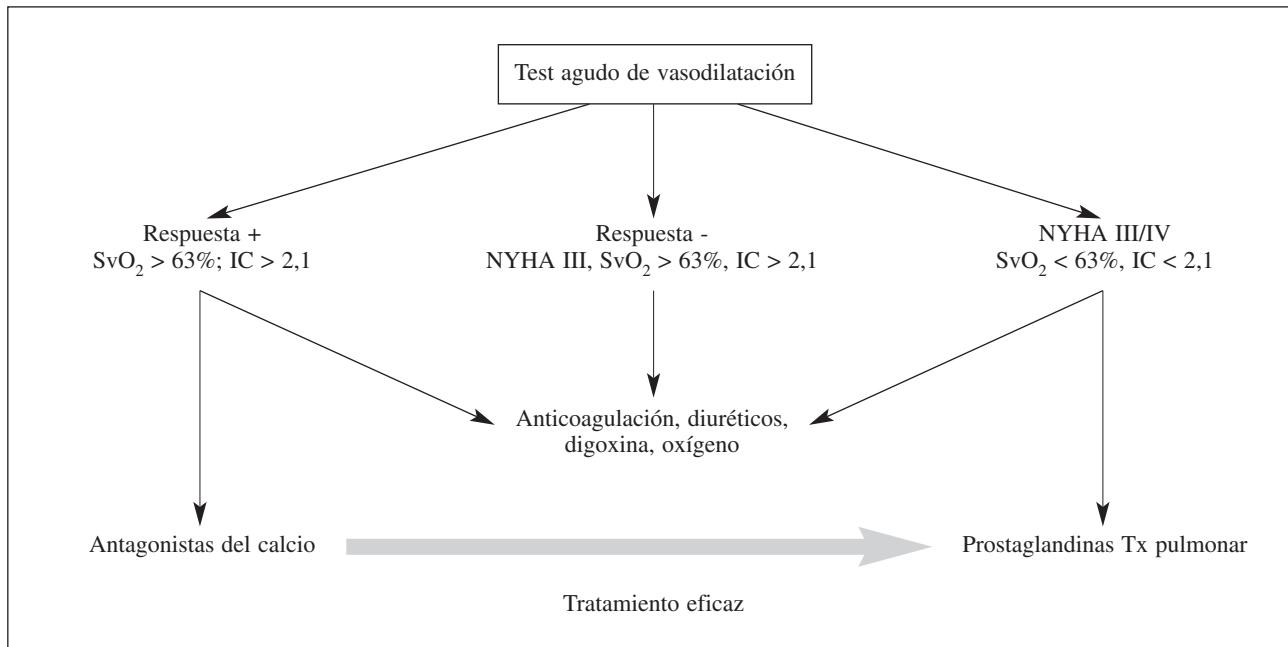


Figura 2.—El test de los vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.  $SvO_2$ : saturación venosa de  $O_2$ ; IC: índice cardíaco. Tx: trasplante.

cia, con estos procedimientos, no son tan halagüeños como los obtenidos en los trasplantes cardíacos. La supervivencia a 1,3 y 5 años es del 52, 40 y 35% respectivamente, siendo los resultados mejores los obtenidos en pacientes con síndrome de Eisenmenger o HTP de origen tromboembólico<sup>72</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Castro del Pozo S: Trastornos del control de la respiración. Disnea. Editores En: Manual de patología general. 4<sup>a</sup> edición. Salvat. Barcelona. 1989, p 115.
- Rabadán M, Calderón C, Ferrero JA, Hernández M, Sosa V: Pruebas de esfuerzo con análisis de gases espirados. En: Pruebas de esfuerzo en Cardiología. Sección de cardiopatía isquémica y Unidades coronarias y grupo de trabajo en Cardiología del deporte. Sociedad Española de Cardiología. 2000 p. 22.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA y cols.: Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-51.
- Goldhaber SZ: Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
- Pauwels RA y cols.: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI WHO Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
- McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB: Tratamiento de las exacerbaciones agudas del EPOC. Resumen y valoración de los datos publicados. *Chest* 2001; 119: 1190-209.
- World health report: Geneva: World Health Organization, 2000. Disponible en URL: [www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm](http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm)
- Berbel LN, Miro RE: Pulmonary hypertension in the pathogenesis of cor pulmonale. *Cardiovasc Rev* 1983; 4: 356-63.
- Weitzenblum E, Sauttejeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Petetier A: Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.
- Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, McNee W: Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94: 1169-75.
- Wright JL, Lawson L, Paré PD y cols.: The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 702-7.
- Weitzenblum E, Hirsh C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinhannahary J, Ehrhart M: Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-8.
- Hodking JE: Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 555-69.
- MacNee: Pathophysiology of Cor Pulmonale in chronic Obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 833-52.
- Timms RM, Hhaja FU, Williams GW: Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Hemodinamics response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
- Marín Trigo JM, Arán Corbella X, Barbe Illa F y cols.: Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR). Ed Doyma SA, Barcelona-

- na, 1993.
17. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD y cols.: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-9.
  18. Deegan PC, McNicholas WT: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8: 1161-78.
  19. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: Occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
  20. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
  21. Dimsdale JE, Coy T, Ancoli-Israel S, Mills P, Clausen Jziegler MG: Sympathetic Nervous System alterations in sleep apnea. The relative importance of respiratory disturbance, hypoxia and sleep quality. *Chest* 1997; 111: 639-42.
  22. Narkiewicz K, Van de Borne PJH, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK: Sympathetic activity in obese patients with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772-6.
  23. Narkiewicz K, Somers VK: The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1613-9.
  24. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M: Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 1998, 21: 271-6.
  25. Resta O, Guido P, Rana L, Procacci V, Scarpelli F, Picca V: Depressed baroreceptor reflex in patients with obstructive sleep apnea. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1996; 72: 247-54 (Abstract).
  26. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK: Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-7.
  27. Parati G, Di Renzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P y cols.: Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens* 1997; 15: 1621-6.
  28. Narkiewicz K, van de Born PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK: Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-9.
  29. Silverberg DS, Oksenberg A: Essential hypertension an abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997; 20: 794-806.
  30. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G: The cardiovascular effects of obstructive sleep apnea: Analysis of pathogenic mechanism. *Eur Respir J* 1994; 7: 786-805.
  31. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S y cols.: Plateled activation, epinephrine and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51: 188-95.
  32. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK: Effects of obstructive sleep apnea on endothelin 1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-6.
  33. Ohga E, Nagase T, Tomita T y cols.: Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999; 87: 10-4 (Abstract).
  34. Van Houwelingen KG, Van Uffelen R, Van Vliet ACM: The sleep apnoea syndromes. *Eur Heart J* 1999; 20: 858-66.
  35. Shephard JW: Hypertension, Cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437-58.
  36. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ: The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 111-5.
  37. The Six report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
  38. Hoffstein V, Mateika S: Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
  39. Gueguilleminault C, Connolly S, Winkle RA: Cardiac arrhythmia and conduction disturbances in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4.
  40. Miller WP: Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. *Am J Med* 1982; 73: 317-21.
  41. Grimm W, Hoffman J, Menz V y cols.: Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1310-4.
  42. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P: Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 215-8.
  43. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR: Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-4.
  44. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H: Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 541-5.
  45. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, Tanaka K, Inoue T, Ogawa R: Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1991; 19: 938-41.
  46. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stanberry E, Nishiyama H y cols.: Occult sleep disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1995; 122: 487-92.
  47. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ: Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998; 19: 922-8.
  48. Floras JS, Bradley TD: Sleep apnoea: a therapeutic target in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 820-1.
  49. Sáez de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Martín Velázquez MT y cols.: Guías de práctica clínica en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 194-210.
  50. Sullivan DM, Watts JA, Kline JA: Biventricular cardiac dysfunction after acute pulmonary embolism in the rat. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1648-56.
  51. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L: Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rates. *Am Heart J* 1997; 134: 479-87.
  52. Goldhaber SZ, Morpurgo M: Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/ISFC Task Force. *JAMA* 1992; 268: 1727-33.
  53. Stein: Clinical laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598.
  54. Torbicki A, van Beek EJ, Charbonnier G y cols.: Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
  55. Rich S: Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. [www.who.int/ncd/cdv/pph.htm](http://www.who.int/ncd/cdv/pph.htm)
  56. Yock P, Popp R: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.
  57. Jiang L, Wiegers SE, Weyman AE: Right ventricle in: Principles and practice of Echocardiography. Second edition. Weyman AE. Lea & Febiger. Philadelphia 1994.
  58. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ: Pulmonary hypertension. The echo manual. Little Brown. Boston. 1994. p 177.
  59. Gibbs JS, Higenbottam TW: Recomendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. British Cardiac Society. *Heart* 2001; 86 (Supl. I): i1-i13.
  60. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangelli R, Branzi A, Mag-

- nani B: Role of pharmacologic test in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 55A-62A.
61. Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
62. Palevsky HI, Walker L, Crow J, Fishman AP: Prostacyclin and Acetylcholine as screening agents for acute pulmonary vaso-dilator responsiveness in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 82: 2018-26.
63. Ricciardi MJ, Knight BP, Martínez FJ, Rubenfire M: Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 3: 1068-73.
64. Welsh CH, Hassel KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlair RA: Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 710-7.
65. Rich S, Seiditz M, Dodin E, Osimani P y cols.: The short term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-92.
66. Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
67. McLaughlin VV, Gentner DE, Panella MM, Rich S: Reduction in pulmonary vascular resistance with long term epoprostenol therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-7.
68. Friedman R, Mears JG, Barst RJ: Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 96: 2782-4.
69. Higenbottam TW, Spiegelhalter D, Scott JP, Fuster V, Dinh-Xuan AJ, Caine N: Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatments for severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1993; 70: 366-70.
70. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ: Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 91: 2028-35.
71. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
72. Franke U, Wiebe K, Harringer W y cols.: Ten years experience with lung and heart-lung transplantation in primary and secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 447-52.

# Enfermedad cardiovascular en el paciente con insuficiencia renal crónica

A. Sánchez-Recalde y O. Costero Fernández\*

Servicios de Cardiología y \*Nefrología.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

La prevalencia de la enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es muy alta, debido a la elevada presencia de factores de riesgo, como la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, la hiperlipemia y a otros factores relacionados directamente con la uremia, como son el hiperparatiroidismo secundario, las calcificaciones vasculares, la anemia crónica, las alteraciones del sistema de la coagulación, fibrinolisis, etc.<sup>1-3</sup>. La principal causa de muerte en los pacientes con IRCT son las complicaciones cardiovasculares, estimándose que del

30 al 50% de la mortalidad global es de origen cardiológico<sup>3,4</sup>.

La enfermedad cardiovascular en la IRC es multifactorial. Existe un conjunto de alteraciones en la morfología, estructura y funcionalidad cardíaca, renal, de las arterias coronarias y de la circulación periférica, que están interrelacionadas entre sí de forma directa y compleja. El objetivo de este artículo es revisar los principales problemas cardiológicos que presentan los enfermos con IRCT centrándonos principalmente en sus peculiaridades diagnósticas y terapéuticas.

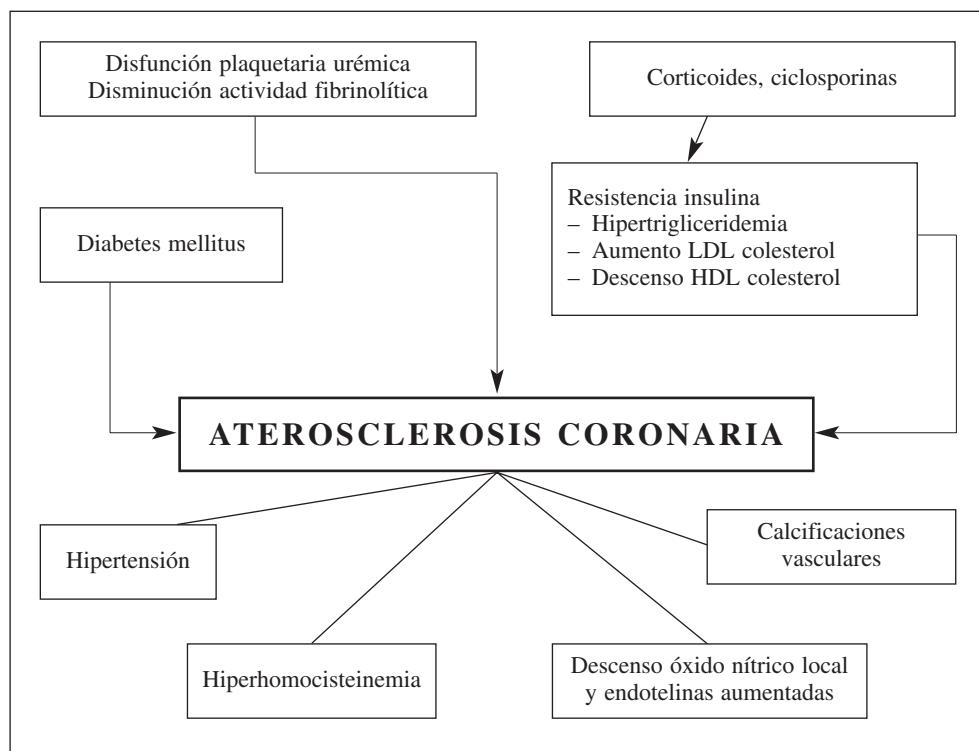


Figura 1.—Factores que contribuyen al desarrollo de una aterosclerosis coronaria precoz y progresiva en pacientes con insuficiencia renal crónica. LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con IRC está incrementada y la presencia de síntomas típicos de cardiopatía isquémica es muy frecuente. La aterosclerosis coronaria es el principal determinante de la isquemia miocárdica en este grupo de enfermos. En la figura 1 se muestran los principales factores aterogénicos responsables de una aterosclerosis acelerada en los pacientes con IRCT. No obstante, otras alteraciones cardíacas y extra-cardíacas comunes en la IRC, como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la anemia, las fistulas arteriovenosas, las calcificaciones vasculares, los cambios hemodinámicos durante la diálisis, pueden provocar un desequilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno desarrollándose isquemia miocárdica en ausencia de enfermedad coronaria significativa<sup>5</sup> (fig. 2).

### Problemas diagnósticos de la enfermedad coronaria en la IRC

El diagnóstico de síndrome coronario agudo en pacientes diabéticos con neuropatía y IRCT puede resultar problemático por diversas razones. La neuropatía es frecuente en estos pacientes dando lugar

en ocasiones a infarto de miocardio en ausencia de dolor torácico<sup>6</sup>. También, las alteraciones electrocardiográficas basales secundarias a la HVI, a disturbios electrolíticos y metabólicos pueden producir alteraciones del segmento ST y de la onda T simulando cambios isquémicos<sup>7</sup>. Las determinaciones de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica como la creatincinasa (CK) y su fracción miocárdica (CK-MB) dan lugar a un mayor número de falsos positivos en los pacientes con IRC que en la población general. Aproximadamente, entre un 15 y un 25% de los pacientes en hemodiálisis crónica pueden presentar cifras persistentemente elevadas tanto de la CK como de la CK-MB<sup>8,9</sup>. Estas elevaciones enzimáticas suelen ser de carácter ligero y no existe la curva característica de un infarto, por lo que con una adecuada seriación enzimática la posibilidad de confusión es muy pequeña. La causa de esta elevación no está aclarada y se cree que se produce por un daño muscular en el contexto tóxico del síndrome urémico<sup>10</sup>. La determinación de las troponinas, marcadores más específicos de lesión miocárdica, juega un papel importante en el diagnóstico de cardiopatía isquémica en este grupo de enfermos. Con la troponina T se obtuvieron igualmente falsos positivos en pacientes con fracaso renal<sup>11</sup>. La troponina I tiene una similar sensibilidad que la CK-MB y la tropo-nina T, pero una mayor especificidad para la detec-

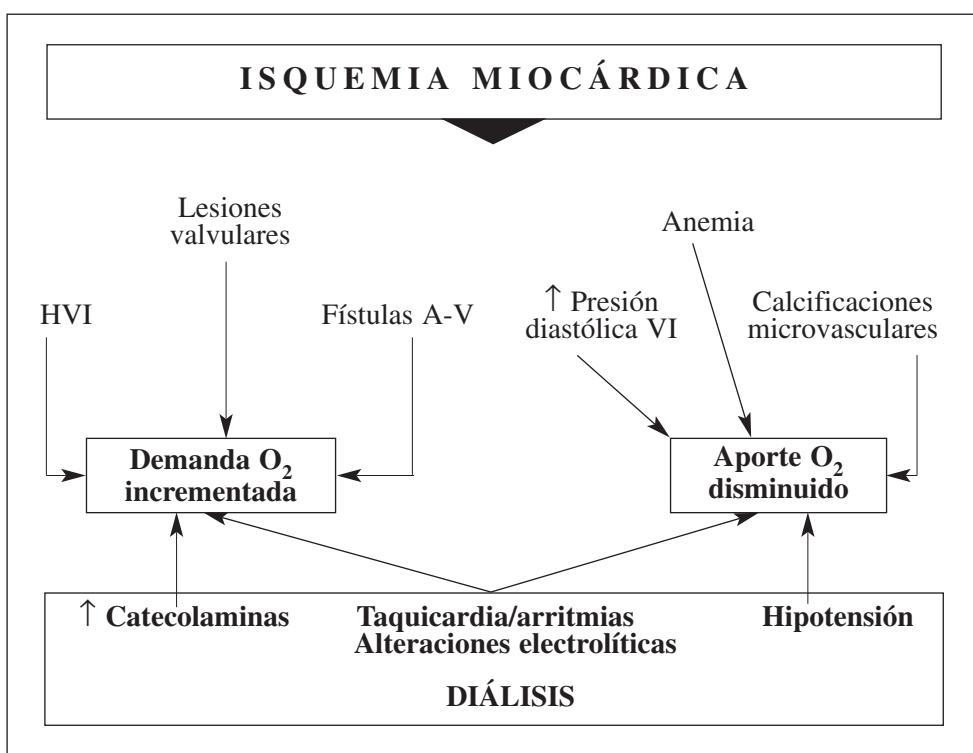


Figura 2.—Factores que alteran el equilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, y producen isquemia miocárdica en ausencia de enfermedad coronaria aterosclerótica. HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

ción de un daño miocárdico mínimo, por lo que podría resultar de gran utilidad. Hoy sabemos que su especificidad no llega al 100% y su utilidad en pacientes con IRC necesita ser validada en estudios con poblaciones grandes<sup>12</sup>. A pesar de estas limitaciones, el diagnóstico de un síndrome coronario agudo en los pacientes con IRC en un servicio de urgencias se fundamenta en una buena historia clínica apoyada en los hallazgos electrocardiográficos y bioquímicos.

Las pruebas no invasivas para el diagnóstico de la enfermedad coronaria en el paciente con IRC también presentan peculiaridades. La ergometría convencional está limitada por la alta prevalencia de las alteraciones electrocardiográficas basales y la capacidad física disminuida que presentan muchos pacientes con IRCT que no les permite alcanzar frecuencias cardíacas valorables<sup>6</sup>. Las pruebas isotópicas de estrés, sobre todo farmacológico, han dado resultados variables. Con la utilización de talio y dipiridamol se obtuvieron una sensibilidad que varió del 37 al 86%, una especificidad del 75% y un valor predictivo positivo cercano al 70%<sup>13,14</sup>. Algunos falsos positivos, sobre todo en pacientes con HVI, se relacionaron con una disminución en la captación en la cara lateral, simulando un infarto en dicha localización<sup>15</sup>. La ecocardiografía de estrés condobutamina

demostró una sensibilidad entre el 70 y el 95% y una especificidad del 95%<sup>16,17</sup>, convirtiéndose actualmente en la prueba de elección para descartar cardiopatía isquémica en aquellos pacientes con IRCT y baja capacidad para el ejercicio.

### Nefropatía por contraste secundario a cateterismo cardíaco

El cateterismo cardíaco se convierte en ocasiones en un procedimiento diagnóstico y terapéutico necesario para la evaluación y el tratamiento de pacientes con IRCT, pero existe el riesgo de un empeoramiento de su función renal debido a la toxicidad del contraste. Actualmente, se cree que se debe a un daño isquémico a nivel de la médula renal y a un efecto tóxico directo en las células tubulares renales<sup>18</sup>. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir este daño renal por contraste son los que presentan una función renal alterada y dentro de este grupo, los pacientes diabéticos<sup>19</sup>. Otros factores de riesgo se representan en la figura 3. La creatinina suele elevarse y alcanzar su pico entre los días 3 y 5 tras el procedimiento y se normaliza a los 7-10 días<sup>19</sup>. En un alto porcentaje de casos la función renal se recupera totalmente, aunque en un 30% puede quedar

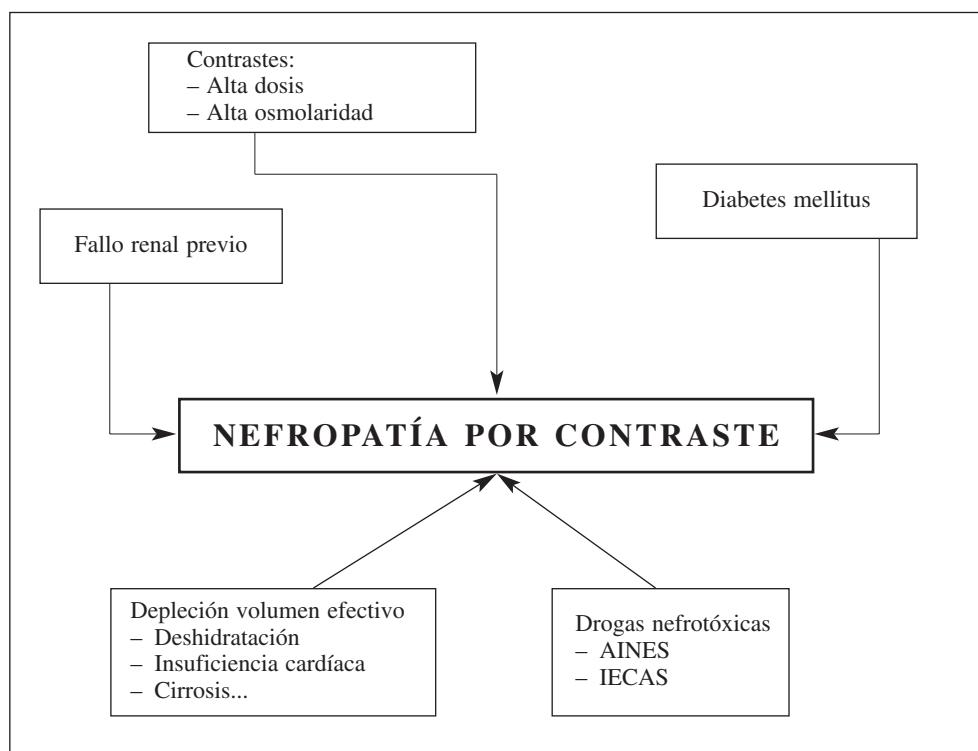


Figura 3.—Factores riesgo para el desarrollo de la nefropatía por contraste. AINES: Antiinflamatorios no esteroideos; IECA/S: Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina.

algún grado de alteración residual<sup>20</sup>. El requerimiento de diálisis es infrecuente<sup>21</sup>. Existen múltiples ensayos de prevención de la nefropatía por contraste que analizaron el uso de expansores de volumen, contrastes con diferentes osmolaridades, fármacos como la dopamina, furosemida, manitol, calcio-antagonistas, teofilinas, antagonistas del receptor de la endotelina y recientemente la acetilcisteína. Tan sólo se evidenció un claro beneficio con el uso de la hidratación con suero salino y con contrastes de baja osmolaridad<sup>22</sup>. Recientemente se publicó el efecto beneficioso del antioxidante acetilcisteína<sup>23</sup>, sin embargo, los resultados hay que tomarlos con cautela, ya que se trataba de un estudio con un muestra pequeña (83 pacientes) y se usaron dosis bajas de contraste de baja osmolaridad (75 ml)<sup>24</sup>. En la tabla I se muestra el protocolo de prevención desarrollado en el laboratorio de hemodinámica de nuestro hospital. En pacientes incluidos en programa de diálisis debemos de utilizar la mínima cantidad de contraste posible y si es necesario programar una sesión de diálisis tras el procedimiento para eliminar el exceso de volumen.

Ante un fallo renal tras un cateterismo cardíaco debemos de realizar el diagnóstico diferencial entre la nefrotoxicidad del contraste y la embolización de colesterol, que se produce al desprendérse microémbolos de las placas de ateroma por el efecto mecánico del catéter. Los pacientes de alto riesgo son las personas de edad avanzada con hipertensión de larga evolución y enfermedad vascular periférica. El diagnóstico de la presentación subaguda es difícil y se basa en la sospecha clínica ante un fallo renal tras cateterismo en pacientes de riesgo y que no se resuelve en pocos días como ocurre con el fallo renal por contraste<sup>6</sup>.

### Opciones terapéuticas del paciente con IRC y cardiopatía isquémica

El tratamiento médico en general de los pacientes con IRCT no difiere del que utilizamos en la población general, con la excepción del cuidado en la dosificación de los fármacos. En la tabla II se muestran los fármacos cardiovasculares más utilizados que son eliminados preferentemente por vía renal, su ajuste en función del aclaramiento de creatinina y aquellos cuyos valores descenden con la hemodiálisis. Los agentes trombolíticos usados en el infarto agudo de miocardio no necesitan ajuste según la función renal, pero debemos administrarlos con cautela debido al riesgo aumentado de sangrado por la disfunción plaquetaria urémica que presentan estos enfermos<sup>6</sup>. Los beta-bloqueantes son fármacos seguros en el tratamiento de la isquemia miocárdica y la hipertensión, aunque algunos de ellos necesitan

**Tabla I Protocolo actuación para la prevención de la nefropatía por contraste**

#### 1. Aspectos básicos

- Conocimiento función renal (al menos 1 determinación de creatinina plasmática).
- Pacientes con creatinina alta: realizar pre-hidratación y utilizar contraste baja osmolaridad.
- Utilizar mínima dosis de contraste posible, sobre todo si existe deplección de volumen.

#### 2. Cateterismos no urgentes

- Pacientes bajo riesgo: sin fallo renal previo y sin diabetes.
  - Suspender días previos si es posible: IECA, AINES y diuréticos.
  - Si existe deshidratación clínica: hidratación con suero salino iv. 0,45% ó 0,9%.
- Pacientes alto riesgo: fallo renal previo y sobre todo en diabéticos.
  - Administración iv. de 1 litro de suero salino 0,45% o 0,9% durante las 12 horas previas al procedimiento y 1 litro durante las 12 horas posteriores.
  - Aconsejar beber líquidos si sensación de sed, excepto las 4 horas previas al procedimiento.
  - Acetilcisteína 600 mg orales/12 horas el día previo y el día del procedimiento.
  - Determinaciones de creatinina diarias desde el día 1 hasta el 4 post-procedimiento.

#### 3. Cateterismos de carácter urgente

- Si hipovolemia clínica o fallo renal.
  - Comenzar con 500 ml iv. de suero salino 0,9% o 0,45% a pasar en 1 hora y media previo o durante el procedimiento, seguido de 1 litro de salino en las siguientes 12 horas, si no existe edema pulmonar.
  - Acetilcisteína 600 miligramos orales/12 horas el día del procedimiento.
  - Determinaciones de creatinina sérica del primer al cuarto día post-procedimiento.

IECAs: Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina; AINES: Antiinflamatorios no esteroideos; iv: intravenosa; mg: miligramos; ml: mililitros.

ajuste de dosis. Los calcio-antagonistas son ampliamente utilizados en el tratamiento de la cardiopatía isquémico-hipertensiva y como tienen eliminación hepática no requieren ajuste de dosis. Existen agentes antiarrítmicos que requieren ajuste de dosis y otros como la amiodarona y la propafenona que prácticamente no es necesario su ajuste<sup>25</sup>. Agentes inotrópicos como la dopamina no requieren ajuste de dosis. La digoxina se elimina por vía renal y requiere ajustar las dosis según niveles plasmáticos y respuesta clínica. Debemos tener especial precaución

**Tabla II Fármacos cardiovasculares de uso habitual en la insuficiencia renal**

Fármaco	Dosis mg/dl función renal normal eliminación	Ajuste dosis según Cr Cl (ml/min)			Eliminación en hemodiálisis
		Método	10-50	< 10	
<i>Antiarrítmicos</i>					
Procainamida	350-400/3-4 h	I	/6-12 h	/8-24 h	Sí
Quinidina	200-400/4-6 h	D	100%	75%	Sí
Disopiramida	100-200/6 h	I	/12-24h	/24-40 h	No
Lidocaína	1-4 mg/min	D	100%	100%	No
Flecainida	100/12 h	D	100%	50%	No
Propafenona	150-300/8 h	D	100%	100%	No
Sotalol	160/12 h	D	30%	15%	Sí
Amiodarona	200-600/24 h	D	100%	100%	No
Digoxina	0,25-0,5/24 h	D/I	25-75%/36 h	10-25%/48 h	No
<i>IECAs</i>					
Captopril	25/8 h	D/I	75%/12-18 h	50%/24 h	Sí
Enalapril	5-10/12 h	D	75%	50%	Sí
Fosinopril	10/24 h	D	100%	75%	No
Lisinopril	5-10/24 h	D	50-75%	25-50%	Sí
Quinapril	10-20/24 h	D	75-100%	50%	Sí
Ramipril	10-20/24 h	D	50-75%	25-50%	No
<i>Betablockantes</i>					
Atenolol	50-100/24 h	D/I	50%/48 h	30-50%/96 h	Sí
Esmolol	50-150 Microg/kg/min	D	100%	100%	No
Labetolol	200-600/12 h	D	100%	100%	No
Metoprolol	50-100/12 h	D	100%	100%	Sí
Propranolol	80-160/12 h	D	100%	100%	No
<i>Calcio-antagonistas</i>					
Amlodipino	5-10/24 h	D	100%	100%	No
Diltiazem	90/8 h	D	100%	100%	No
Nifedipino	10-20/6-8 h	D	100%	100%	No
Verapamil	80/8 h	D	100%	100%	No
<i>Nitratos</i>					
Isosorbide	10-20/8 h	D	100%	100%	Sí
<i>Diuréticos</i>					
Amiloride	50/24 h	D	50%	evitar	
Espironolactona	25-100/24 h	I	/12-24 h	evitar	
Furosemida	40-80/6-8 h		100%	100%	Sí
<i>Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina RA-II</i>					
Losartán	50-100/24 h	D	100%	100%	nc
Valsartán	80-160/24 h	D	100%	50%	nc
<i>Inotrópicos</i>					
Dobutamina	2-15 Microg/kg/min	D	100%	100%	nc

Modificada de Bennet WM, Aronoff GA, Golper TA. *Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults (3<sup>a</sup> ed.)*. Philadelphia: American College of Physicians; 1994: 43-55.

Cr Cl: Aclaramiento creatinina; I: aumento en intervalo dosis; D: porcentaje de disminución de dosis; nc: no conocido.

con el uso de la digoxina en pacientes sometidos a hemodiálisis, ya que durante la misma se produce una rápida disminución de las concentraciones de potasio, magnesio y un aumento del calcio iónico, lo que conlleva un riesgo aumentando de arrítmias asociadas a la digoxina<sup>6</sup>. También debemos tener cuidado con el uso de la amiodarona y la quinidina asociadas a la digoxina, ya que aumentan los niveles plasmáticos de la digital y por tanto el riesgo de toxicidad. Un apartado especial requieren los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECAs) puesto que son fármacos extensamente empleados en la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca e hipertensión. Por un lado tienen un demostrado efecto renoprotector en la insuficiencia renal de varias etiologías<sup>26,27</sup> y por otro lado pueden inducir un fallo renal. Los IECAs deben de ser utilizados con precaución en pacientes con función renal alterada, sobre todo en aquellos con estenosis de las arterias renales, nefrosclerosis hipertensiva, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca. Estos fármacos pueden provocar una disminución en el filtrado glomerular al reducir la resistencia a nivel de la arteriola eferente y también al disminuir la presión sanguínea<sup>28</sup>. Su administración debe ser igualmente cuidadosa en los pacientes con hiperpotasemia secundaria a diuréticos ahorreadores de potasio o a otras causas. Por lo tanto, es recomendable en estos pacientes de riesgo la valoración de la función renal antes del inicio del tratamiento y a los 2-5 días después de la primera dosis<sup>29</sup>. El fallo renal suele ser reversible al suspender el tratamiento<sup>28</sup>. Debemos de mencionar el importante papel que desarrolla la anemia como precipitante de angina, por lo que es preciso su tratamiento con eritropoyetina (EPO) y alcanzar un hematocrito mayor del 30%.

Es muy frecuente el desarrollo de angor durante la hemodiálisis y su tratamiento incluye: detener la ultrafiltración para evitar la depleción de volumen, reducir el flujo sanguíneo a través del dializador, administración de oxígeno y posicionar el paciente en Trendelenburg si existe hipotensión, con infusión de salino como paso previo a la administración de nitroglicerina sublingual<sup>30</sup>. Los cambios electrocardiográficos no isquémicos por alteraciones electrolíticas son muy frecuentes como hemos comentado y debemos de interpretarlos con cautela.

Las técnicas de revascularización coronaria como la percutánea en pacientes con IRCT se limitan a pequeñas series y muestran un índice de reestenosis muy elevado, probablemente debido a la alta prevalencia de la diabetes mellitus y otras alteraciones metabólicas<sup>31</sup>. El uso actual de los stents coronarios han reducido esta tasa de reestenosis de forma importante. La revascularización coronaria quirúrgica se asocia a una alta tasa de mortalidad hospitalaria, llegando al 10% en enfermos sometidos a diálisis y

a una mayor morbilidad postoperatoria (neumonías, sangrados, etc.)<sup>32</sup>. A falta de grandes estudios aleatorizados en estos pacientes debemos seguir las mismas indicaciones de revascularización que los pacientes con función renal normal.

## HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La HVI es una complicación frecuente en la IRC que tiene un origen multifactorial e incrementa la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>33,34</sup>. Hasta el 74% de los pacientes que inician tratamiento con hemodiálisis presentan HVI<sup>35</sup>. La masa ventricular aumenta progresivamente con la duración del tratamiento dialítico, incluso en pacientes normotensos<sup>34,36</sup> y puede persistir este aumento aún después del trasplante renal<sup>37</sup>. La HVI puede ser tanto excéntrica como concéntrica reflejando la contribución variable del incremento de la precarga y postcarga<sup>34</sup>. El desarrollo de HVI puede estar condicionado por distintos factores de riesgo citados a continuación.

## Hipertensión arterial

Varios estudios demostraron que la HTA sistólica es el factor más importante relacionado con la HVI<sup>38</sup>. Sin embargo, no existe tanto acuerdo en las cifras de tensión arterial necesarias para su desarrollo. Al igual que sucede en la población general, existe la evidencia de que el tratamiento antihipertensivo puede inducir una regresión parcial de la HVI en pacientes con IRC<sup>39</sup>. Diversos estudios demostraron que los IECAs pueden ser más eficaces en la reducción de la HVI que otros fármacos, independientemente de los cambios en las cifras de presión arterial<sup>40,41</sup>.

## Anemia

La anemia es una complicación frecuente e importante de la IRC. Tiene un carácter progresivo, aumentando a medida que la función renal empeora, aunque sin una clara relación lineal. En general es normocítica y normocrómica, causada por distintos factores etiológicos, siendo el principal factor el déficit de EPO. La disminución de los niveles de hemoglobina produce un estado hiperdinámico con aumento del gasto cardíaco que puede contribuir al incremento de la masa miocárdica y también producir un efecto inotrópico negativo por un déficit en la oxigenación del miocardio. Mocks J<sup>42</sup> describió una reducción del 20% en el riesgo de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis tratados durante un año con eritropoyetina humana recombinante

(r-HuEPO). Extrapolando los datos de estudios que incluyen pacientes con IRCT, se podría establecer la hipótesis de que si evitamos el desarrollo de la anemia podemos prevenir en parte la HVI, mejorar la contractilidad y por tanto su pronóstico<sup>43-45</sup>. Se precisan nuevos estudios prospectivos para aclarar el verdadero beneficio del tratamiento de la anemia. Hasta obtener más información y con las experiencias obtenidas hasta la actualidad, ningún paciente con IRC y hemoglobina inferior a 11 g/dl debería estar sin tratamiento con r-HuEPO y suplementos de hierro<sup>46</sup>.

### Hiperparatiroidismo secundario

Suele aparecer precozmente en la evolución de la enfermedad renal secundariamente a la hipocalcemia y a la disminución de la síntesis del calcitriol. Se han descrito receptores específicos de la hormona paratiroides (PTH) en las células cardíacas y varios estudios demostraron que los niveles elevados de PTH pueden ser otro factor asociado en la patogenia de la HVI<sup>47</sup>. Un aspecto controvertido es si la paratiroidectomía puede reducir la HVI. Existen trabajos en los que se demuestró una clara regresión<sup>48</sup> y otras publicaciones mostraron que a pesar de la paratiroidectomía, persistía la acumulación de calcio in-

tracelular y el riesgo de disfunción contráctil<sup>49</sup>. Por lo tanto, es recomendable el control periódico del metabolismo calcio-fósforo desde el inicio del diagnóstico de la IRC, con el fin de instaurar el tratamiento adecuado cuando sea necesario y así poder disminuir el riesgo cardiovascular.

### Hipoalbuminemia

En algún estudio la hipoalbuminemia fue considerada como un factor de riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes en diálisis<sup>50</sup>. Sin embargo no está claro cómo debe interpretarse este hallazgo, ya que puede ser un marcador de malnutrición, de inflamación crónica o de deficiencia vitamínica. Moon KH y cols.<sup>51</sup> demostraron en una serie de 32 pacientes en hemodiálisis, que la hipoalbuminemia es un factor de riesgo independiente para la progresión de la HVI. Por lo tanto, es recomendable no abusar de las dietas estrictas de restricción proteica en pacientes con IRC para evitar el desarrollo de hipoalbuminemia.

### Hiperhomocisteinemia

En pacientes con IRCT se encuentran niveles incrementados de homocisteína en plasma, cuyo me-

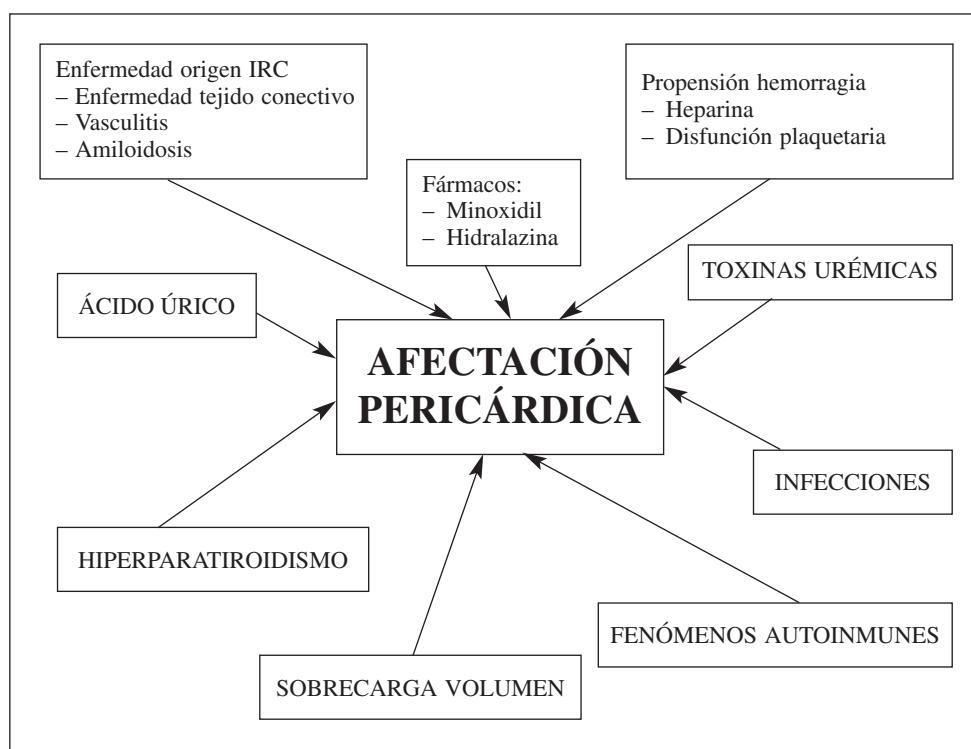


Figura 4.—Factores que intervienen en el desarrollo de enfermedad pericárdica en los pacientes con insuficiencia renal crónica. IRC: insuficiencia renal crónica.

**Tabla III Tratamiento de la hipertrofia ventricular izquierda**

- Evitar la hipervolemia y la excesiva ganancia de peso interdiálisis.
- Tratamiento agresivo de la hipertensión arterial, principalmente con IECAs (reducción HVI).
- Corrección de la anemia con r-HuEPO en todo paciente con IRC y Hb menor de 11 g/dl.
- Control del metabolismo cálcio-fosforo.
- Control de la hipoalbuminemia.
- Control de la homocisteína plasmática (el tratamiento con ácido fólico disminuye la homocisteína en un 30-50% en los pacientes en hemodiálisis).

IECAs: inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; r-HuEPO: eritropoyetina recombinante humana; Hb: hemoglobina.

canismo no está bien establecido. Estudios preliminares indicaron que la hiperhomocisteína es un factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con IRCT<sup>52</sup>. En una pequeña serie de pacientes en hemodiálisis se encontró una relación significativa entre los niveles plasmáticos de homocisteína y el riesgo de desarrollo de HVI<sup>53</sup>. El suplemento vitamínico de ácido fólico y vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub> puede disminuir los niveles de homocisteína, pero su beneficio cardiovascular es por ahora desconocido<sup>54</sup>.

### Fístula arteriovenosa

No se ha demostrado que la presencia de la fístula arteriovenosa deteriore la función cardíaca a largo plazo. La insuficiencia cardíaca congestiva es rara en pacientes con una fístula radio-cefálica, pero podría observarse con las fístulas braquiales o femorales. El estrechamiento quirúrgico de la fístula sólo debería realizarse cuando se hayan demostrado modificaciones importantes del gasto cardíaco.

### Sobrecarga de volumen

El aumento del volumen extracelular por retención hidrosalina se acompaña de un incremento de la precarga cardíaca que origina una progresiva dilatación ventricular. En las fases avanzadas de la IRC es frecuente que se presente una retención hidrosalina difícil de manejar con diuréticos resultando un posible factor de riesgo para el desarrollo de HVI<sup>49,50</sup>. También se ha relacionado con la HVI la excesiva ganancia de peso durante la diálisis.

### Manifestaciones clínicas y tratamiento

La HVI provoca una disfunción sistólica y diastólica que se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en aquellos pacientes en los que es difícil mantener un adecuado balance hidrosalino. La HVI, también, genera una mayor demanda de oxígeno provocando angina con coronarias normales y constituye un potencial sustrato arritmogénico y por consiguiente de muerte súbita. El ecocardiograma es la técnica más adecuada para el estudio y seguimiento de la HVI siendo capaz, además, de evaluar la función sistólica y diastólica ventricular<sup>55</sup>. La reducción de la masa ventricular mejora el pronóstico cardiovascular en estos enfermos, por lo que la profilaxis y control de los factores expuestos anteriormente es aconsejable (tabla III).

### ENFERMEDAD PERICÁRDICA

La frecuencia de la pericarditis urémica ha ido disminuyendo de forma progresiva a lo largo de los últimos años. Actualmente la incidencia se estima en torno al 6-10%<sup>56</sup>. Se han propuesto varios factores etiológicos (fig. 4), que pueden actuar como agentes desencadenantes, pero la mayoría de ellos son consecuencia de una diálisis inadecuada con retención de toxinas urémicas. Los síntomas más frecuentes son el dolor torácico que puede acompañarse de fiebre, hipotensión durante la diálisis, intolerancia a la ultrafiltración, aumento rápido de peso y estos síntomas deben hacernos pensar en la presencia de derrame pericárdico cuyo diagnóstico definitivo se confirma mediante el ecocardiograma.

Los derrames pequeños asintomáticos son relativamente frecuentes y no precisan tratamiento. En derrames más importantes, como primera medida se debe intensificar la diálisis, aumentando la frecuencia hasta 5-7 veces a la semana durante 2-4 semanas. Es necesario un control estricto de la hidratación y mantener una adecuada nutrición. Se debe de evitar la heparina durante la hemodiálisis para prevenir derrames hemorrágicos. Otras medidas, como el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y corticoides son cuestionables en cuanto a su eficacia<sup>57</sup>. Si no existe respuesta a la intensificación de la diálisis o existe compromiso hemodinámico, el procedimiento de elección es el drenaje quirúrgico mediante una pericardiotomía subxifoidea y la creación de una ventana pericárdica<sup>58</sup>. Se puede realizar una pericardiocentesis por motivos diagnósticos o en caso de taponamiento cardíaco y no disponer de cirugía cardíaca. Sin embargo, hasta en un 70% de los casos puede recidivar y pueden existir dificultades en su evacuación por ser hemorrágico o estar loculado<sup>59</sup>. La evolución a una pericarditis constrictiva es infrecuente.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca es frecuente en los pacientes con IRCT, con una incidencia en torno al 40% y es una de las principales causas de mortalidad<sup>60</sup>. Se han implicado numerosos factores etiológicos (fig. 5). Los estudios ecocardiográficos revelan frecuentemente patrones de HVI concéntrica o excéntrica con una alteración de la función diastólica y/o sistólica, así como un patrón de miocardiopatía dilatada<sup>30</sup>.

En muchos casos mejora la función ventricular al comenzar el programa de diálisis o tras el trasplante renal<sup>61,62</sup>. Con la hemodiálisis se corrige la calcemia, la acidosis y se consigue una mejoría del estado urémico en general. Una vez alcanzado el peso basal (peso del paciente al final de la diálisis una vez extraído el exceso de peso corporal derivado de la acumulación de líquidos) durante la hemodiálisis, se reducen los diámetros ventriculares y el grosor parietal tiende a aumentar, pasando de una HVI excéntrica a una concéntrica apropiada, para volver a los valores previos con la ganancia de peso durante el período entre las diálisis<sup>63</sup>. En muchos pacientes con disfunción ventricular predominantemente diastólica, se observa hipotensión durante la diálisis con mala tolerancia a la extracción de volumen. Esta situación se puede mejorar utilizando como tampon el bicarbonato en lugar del acetato (que tiene un efecto claramente negativo sobre la función ventricular), manteniendo una concentración de sodio en el líquido de diálisis mayor de 140 miliequivalentes/litro, empleando una ultrafiltración secuencial,

disminuyendo la temperatura del líquido de diálisis y suspendiendo los agentes antihipertensivos antes de las sesiones<sup>64</sup>. En cuanto la técnica de diálisis, se sugiere que en la diálisis peritoneal existe un mejor control volumétrico.

Desde el punto de vista farmacológico, en los pacientes que no precisan diálisis, los diuréticos estarían indicados ante la presencia de edemas, teniendo en cuenta que pueden empeorar la función renal por deplección de volumen<sup>65</sup>. En cuanto a los IECAs también son beneficiosos en la IC, pero como ya mencionamos anteriormente existe un pequeño riesgo de disfunción renal, por lo que se recomienda su introducción gradual, con control de las cifras de creatinina. A menudo es una respuesta fisiológica transitoria y los valores de creatinina suelen volver a su nivel basal, en caso de no ocurrir, se debe de suspender el tratamiento con IECAs y descartar estenosis de las arterias renales. También es necesario mantener unas cifras de hemoglobina en torno a 11-12 g por decilitro mediante el uso de r-HuEPO<sup>43</sup>.

## Hiponatremia e insuficiencia cardíaca

La presencia de hiponatremia es frecuente en la insuficiencia cardíaca y se debe a un aumento del volumen extracelular. Suele acompañarse de la presencia de edemas y de un sodio menor de 20 miliequivalentes por litro en orina. Habitualmente, la hiponatremia se produce de forma gradual y cursa sin síntomas, lo que nos permite una corrección paulatina<sup>66</sup>. El objetivo del tratamiento es sobre todo la eliminación de agua, ya que la administración de sodio puede empeorar los edemas. La terapéutica inicial es la restricción hídrica a 500-800 mililitros al día. Esta medida suele ser de difícil cumplimiento, debido a que el estímulo de la sed está incrementado en estos pacientes con bajo gasto y niveles circulantes altos de angiotensina II. Si aparecen síntomas o existe una hiponatremia severa, debemos utilizar suero salino hipertónico en combinación con diuréticos de asa<sup>66</sup>. Los diuréticos de asa se asocian con menor frecuencia a la producción de hiponatremia, debido a que inhiben la reabsorción de sodio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle así como la reabsorción de agua libre, por lo tanto alteran la hipertonidad medular eliminando más agua que sodio. Se debe evitar el uso de tiacidas, ya que inhiben el sistema de cotransporte cortical sodio-cloro sin alterar la hipertonidad medular, lo que produce una orina hipertónica y contribuyen a una mayor hiponatremia por dilución. En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca severa resultó beneficiosa la asociación de IECAs con los diuréticos de asa, debido a que esta combinación disminuye la reab-

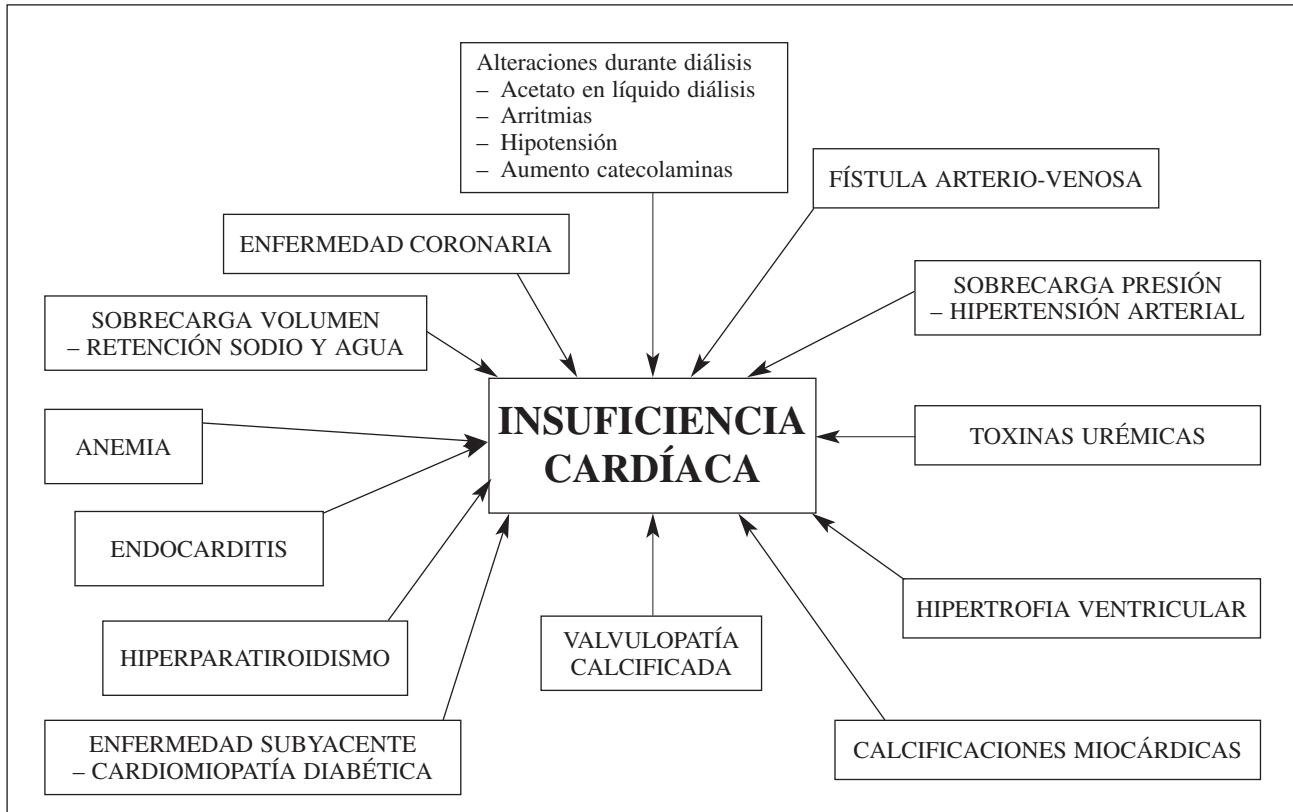


Figura 5.—Factores que contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardíaca en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

sorción de agua en los túbulos colectores y antagoniza la acción de la hormona antidiurética<sup>67</sup>. En ocasiones extremas es necesario recurrir a la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En la insuficiencia cardíaca severa puede aparecer una acidosis metabólica con anión GAP aumentado, o sea, una acidosis láctica por disminución de la perfusión tisular. El tratamiento se basa en la administración de bicarbonato sódico cuando el pH sérico sea menor de 7,10 - 7,20 y el bicarbonato sérico menor de 15 miliequivalentes por litro. El tratamiento con bicarbonato puede provocar una sobrecarga de volumen por la infusión de sodio, así como hipopotasemia (por desplazamiento del potasio extracelular hacia las células) e hipocalcemia (por la reducción del calcio iónico que se unirá a proteínas)<sup>68</sup>. En otras ocasiones, lo que se produce es una alcalosis metabólica salino-resistente, por exceso de tratamiento diurético y por el hiperaldosteronismo secundario acompañante. El tratamiento se basa en corregir el déficit de potasio asociado y en la utilización de acetazolamina (inhibidor de la anhidrasa carbónica que aumenta la ex-

creción renal de bicarbonato) o diuréticos ahorra-dores de potasio<sup>68</sup>.

### VALVULOPATÍAS Y ENDOCARDITIS

Las calcificaciones valvulares son un hallazgo frecuente en pacientes con IRCT, sobre todo la calcificación del anillo mitral (50%) y la calcificación valvular aórtica (40%)<sup>69</sup>. No siempre estos hallazgos producen un deterioro hemodinámico importante, aunque la prevalencia de la estenosis aórtica significativa es mayor que la esperada en pacientes no urémicos, al igual que la insuficiencia mitral secundaria a la calcificación anular<sup>70</sup>. Estas calcificaciones valvulares en pacientes en diálisis se relacionaron con el hiperparatiroidismo, la duración de la diálisis y la edad<sup>71,72</sup>. Otros factores como la hipertensión arterial, la anemia y las fístulas pueden ser factores coadyuvantes.

Los episodios de bacteriemia ocurren aproximadamente en un 10 al 20% de los pacientes en hemodiálisis<sup>73</sup>. La incidencia de endocarditis en estos enfermos está en torno al 3-5%<sup>73</sup>. El organismo más

frecuente es el estafilococo aureus<sup>74</sup>. Se han identificado varios factores predisponentes como la inmunodepresión asociada a la uremia, las repetidas punciones en la fistula, la colocación de catéteres de diálisis y las calcificaciones valvulares en donde anidan los gérmenes<sup>75</sup>. El diagnóstico puede resultar difícil en estos pacientes por las frecuentes bacteriemias intercurrentes y porque los soplos valvulares funcionales por sobrecarga de volumen y presión son comunes. Los hemocultivos y los estudios ecoardiográficos seriados son necesarios para establecer el diagnóstico. El tratamiento debe ser lo más precoz posible con antibióticos apropiados por vía intravenosa durante 4-6 semanas. Cuando se requiere la cirugía de reemplazo valvular, el pronóstico suele ser sombrío.

### LA DIÁLISIS EN EL ENFERMO CARDIOVASCULAR

La diálisis ejerce múltiples efectos beneficiosos a nivel cardiovascular como hemos comentado.

Normaliza el volumen intravascular, controla la presión sanguínea, corrige las alteraciones electrolíticas, disminuye la HVI, elimina las toxinas urémicas que deprimen la contractilidad cardíaca, previene el hiperparatiroidismo secundario, reduce los derrames pericárdicos, etc.<sup>6</sup>. Sin embargo, puede, también, tener efectos nocivos como provocar isquemia miocárdica transitoria, insuficiencia cardíaca, trombosis, etc. La hipotensión inducida por la diálisis y las arritmias son dos manifestaciones clínicas muy frecuentes durante la diálisis.

### Hipotensión inducida por la diálisis

Las hipotensiones clínicamente significativas ocurren aproximadamente en un 25% de las sesiones de hemodiálisis<sup>76</sup>. Existen múltiples factores que favorecen la hipotensión durante la diálisis (fig. 6). La prevención y su tratamiento ya han sido explicados previamente.

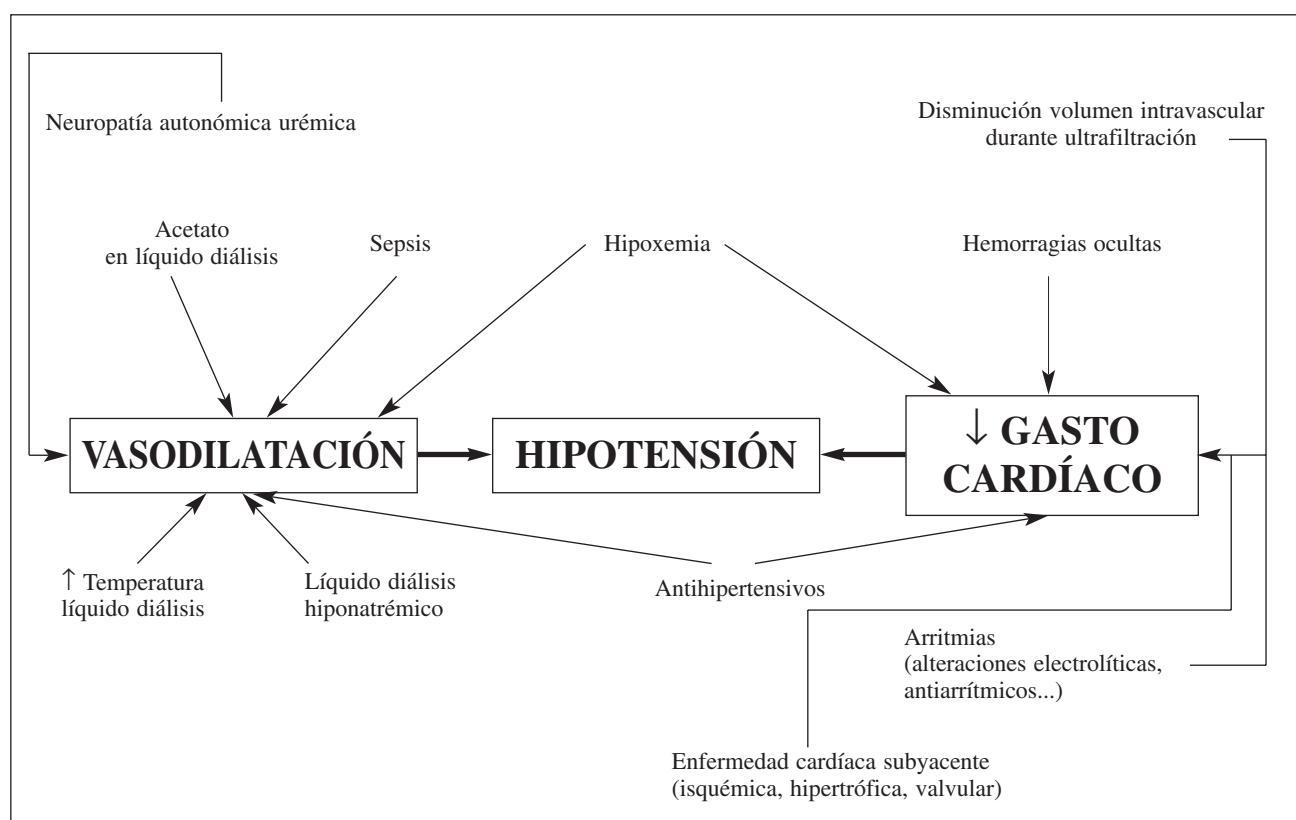


Figura 6.—Factores relacionados con la aparición de hipotensión asociada a la diálisis.

## Arrítmias durante la diálisis

Las arrítmias más frecuentes durante la diálisis son la fibrilación y el flúter auricular que ocurren en aproximadamente un 30%<sup>77</sup>. Suelen ser autolimitadas al período durante la diálisis o el inmediato posterior. Si no existe una reversión espontánea y se han corregido las alteraciones hidroelectrolíticas, un fármaco relativamente seguro es la amiodarona, ya que la mayoría de estos enfermos tienen cardiopatía estructural. También son frecuentes las extrasístoles ventriculares y las taquicardias ventriculares no sostenidas. Factores como la isquemia miocárdica transitoria, la acidosis, las alteraciones electrolíticas, la edad y la enfermedad cardíaca subyacente juegan un papel determinante. Las arrítmias malignas son infrecuentes, salvo aquellos pacientes con una cardiopatía subyacente grave, que tomen digoxina o exista una hipopotasemia severa<sup>78</sup>. En pacientes en hemodiálisis, como hemos explicado anteriormente, debemos de utilizar la mínima dosis de digoxina posible. También se debe de mantener una restricción dietética de potasio para prevenir una hiperpotasemia entre diálisis que conllevaría un riesgo de arrítmias malignas y de muerte súbita<sup>30</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Levin A: Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 (Supl. 2): 7-11.
- Luft FC: Renal disease as a risk factor for cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol* 2000; 95 (Supl. 1): 172-6.
- Levin A, Foley RN: Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (Supl. 3): S24-S30.
- Drueke TB: Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. *Nephron* 2000; 85 (Supl. 1): 9-14.
- Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA: Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984; 25: 653-9.
- Hochrein J: The heart and the renal system. En: Eric J Topol editor. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998; 877-94.
- Campil JM, Almirall J, Montoliu J, Revert L: Electrographic alterations induced by hyperkalaemia simulating acute myocardial infarction. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 233-5.
- Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R: Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 193-202.
- Ma KW, Brown DC, Steele BW, From AH: Serum creatine kinase MB isoenzyme activity in long-term hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 164-6.
- Singhal PC, Barth RH, Ginsberg NS, Lynn RI: Determinants of serum creatine kinase activity in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1988; 8: 220-4.
- Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, Fitzgerald RL: Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 118-23.
- Wright SA, Goldhaber SZ: Nonspecific elevation of troponin I. *ACC Current Journal Review* 1998; 6: 29-31.
- Murphy SW, Foley RN, Parfrey PS: Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Supl. 3): S184-99.
- Brown JH, Vites NP, Testa HJ y cols.: Value of thallium myocardial imaging in the prediction of future cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 433-7.
- DePuey EG, Guertler-Krawczynska E, Perkins JV, Robbins WL, Whelchel JD, Clements SD: Alterations in myocardial thallium<sup>201</sup> distribution in patients with chronic systemic hypertension undergoing single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 1988; 62: 234-8.
- Reis G, Marcovitz PA, Leichtman AB y cols.: Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 707-10.
- Bates JR, Sawada SG, Segar DS y cols.: Evaluation using dobutamine stress echocardiography in patients with insulin-dependent diabetes mellitus before kidney and/or pancreas transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 175-9.
- Barrett BJ: Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 125-37.
- Solomon R: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-42.
- Porter GA: Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 22E-26E.
- Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM y cols.: Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41: 1274-9.
- Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177-82.
- Tepe M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
- Baker CS, Baker LR: Prevention of contrast nephropathy after cardiac catheterisation. *Heart* 2001; 85: 361-362.
- Singlas E, Fillastre JP: Pharmacokinetics of newer drugs in patients with renal impairment (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 389-410.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
- Becker GJ, Whitworth JA, Ihle BU, Shahinfar S, Kincaid-Smith PS: Prevention of progression in non-diabetic chronic renal failure. *Kidney Int* (Supl.) 1994; 45: S167-70.
- Toto RD: Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 193-200.
- Fluck RJ, Raine AE: ACE inhibitors in non-diabetic renal disease. *Br Heart J* 1994; 72 (Supl. 3): S46-51.
- Pastan SO, Mitch WE: The heart and kidney disease. En: Fuster, Alexander, O'Rourke editors. Hurst's. The Heart 10th edition. United States of America, McGraw-Hill companies, 2001; 2305-16.
- Schoebel FC, Gradaus F, Ivens K y cols.: Restenosis after elective coronary balloon angioplasty in patients with end stage renal disease: a case-control study using quantitative coronary angiography. *Heart* 1997; 78: 337-42.
- Kellerman PS: Perioperative care of the renal patient. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1674-88.
- Dyadyk OI, Bagriy AE: Disorders of left ventricular structure and function in chronic uremia: how often, why and what to do with? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 327-36.
- Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Eberhard R: Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int* (Supl.) 1998; 68: S78-S85.
- Foley RN, Parfrey PS, Hannet JD: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.

36. Hunting J, Kramer W, Schütterle G: Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 284-90.
37. Lipkin GW, Tucker B, Giles M: Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin and non cyclosporin treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 1993; 11: 439-42.
38. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF: Determinants of LVH and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 768-76.
39. Canella G, Paoletti E, Delfino R: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881-6.
40. London GM, Pannier B, Guerin AP: Cardiac hyper trophy, aortic compliance, peripheral resistance and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects on ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786-96.
41. Tuker B, Fabbian F, Giles M, Johnston A, Baker LR: Reduction of left mass index with blood pressure reduction in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999; 52: 377-82.
42. Mocks J: Cardiovascular mortality in haemodialysis patients treated with epoetin beta, a retrospective study. *Nephron* 2000; 86: 455-62.
43. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD y cols.: The impact of anaemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
44. Singh NP, Chandrashekhar, Nair M, Anuradha S, Kohli R, Agarwal SK: The cardiovascular and hemodynamic effects of erythropoietin in chronic renal failure. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 301-6.
45. O' Riordan E, Foley RN: Effects of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Supl. 3): 19-22.
46. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Supl. 5): 1-50.
47. Amann K, Ritz E, Wiest G y cols.: A role for parathyroid hormone in the activation of cardiac fibroblast in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814-9.
48. Zucchelli P, Santoro A, Zucchelli A, Spongano M, Ferrari G: Long-term effects of parathyroidectomy on cardiac and autonomous nervous system function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 40-5.
49. Feldman AM, Fionsh B, Zahka KG, Onyang P, Bangham KL: Congestive cardiomyopathy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 11: 76-9.
50. Foley R, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 728-36.
51. Moon KH, Song IS, Yang WS y cols.: Hypoalbuminemia as a risk factor for progressive left-ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 396-401.
52. Moustapha A, Naso A, Nahla M y cols.: Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-41.
53. Blacher J, Demuth K, Guerin AP y cols.: Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1999; 12: 248-55.
54. Boston AG, Lathrop L: Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20.
55. Middleton RJ, Parfrey P, Foley RN: Left ventricular hypertrophy in renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1079-84.
56. Rostand SG, Rutsky EA: Pericarditis in end-stage renal disease. *Cardiol Clin* 1990; 8: 701-7.
57. Buselemeier TJ, Simmons RL, Najarian JS, Mauer SM, Matas AJ: Uremic pericardial effusion. *Nephron* 1976; 16: 371-80.
58. Peraino RA: Pericardial effusion in patients treated with maintenance dialysis. *Am J Nephrol* 1983; 3: 319-22.
59. Renfrew R, Buselemeier TJ, Kjellstrand CM: Pericarditis and renal failure. *Annu Rev Med* 1980; 31: 345-60.
60. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre P: Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1519-25.
61. Ianhez LE, Lowen J, Sabbaga E: Uremic myocardopathy. *Nephron* 1975; 15: 17-28.
62. Burt RK, Gupta-Burt S, Suki WN, Bárcenas CG, Ferguson JF, van Buren CT: Reversal of left ventricular function after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989; 111: 635-40.
63. Hernández Marreno D, Lorenzo Sellares V: Hipertensión arterial, dislipemia, complicaciones cardiovasculares. En: Lorenzo Sellares V, Torres A, Hernández D, Ayus JC editores. Manual de Nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Madrid: Harcourt Brace 1998; 623-50.
64. Al-Ahmad A, Sarnak MJ, Salem DN, Konstamm MA: Cause and management of heart failure in patients with chronic renal disease. *Semin Nephrol* 2001; 21: 3-12.
65. Bellomo R, Ronco C: The kidney in heart failure. *Kidney Int* 1998; 53 (Supl. 66): S58-61.
66. Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-9.
67. Rose BD: Hypoosmolal states-hyponatremia. En: Rose BD editor. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill, 1994; 651-94.
68. Rose BD: Metabolic acidosis. En: Rose BD (ed.). Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. McGraw-Hill, 1994; 540-603.
69. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR: Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 1987; 2: 875-7.
70. Stinebaugh J, Lavie CJ, Milani RV, Cassidy MM, Figueroa JE: Doppler echocardiographic assessment of valvular heart disease in patients requiring hemodialysis for end-stage renal disease. *South Med J* 1995; 88: 65-71.
71. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S y cols.: Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 335-40.
72. Fernández Reyes MJ, Bajo MA, Robles P y cols.: Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risks factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2090-5.
73. Robinson DL, Fowler VG, Sexton DJ, Corey RG, Conlon PJ: Bacterial endocarditis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 521-4.
74. Leonard A, Raji L, Shapiro FL: Bacterial endocarditis in regularly dialyzed patients. *Kidney Int* 1973; 4: 407-22.
75. Straumann E, Meyer B, Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR: Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br Heart J* 1992; 67: 236-9.
76. Passauer J, Bussemaker E, Gross P: Dialysis hypotension: do we see light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3024-9.
77. Kyriakidis M, Voudiclaris S, Kremastinos D y cols.: Cardiac arrhythmias in chronic renal failure? Holter monitoring during dialysis and everyday activity at home. *Nephron* 1984; 38: 26-9.
78. Wizemann V, Kramer W, Funke T, Schutterle G: Dialysis-induced cardiac arrhythmias: fact or fiction? Importance of preexisting cardiac disease in the induction of arrhythmias during renal replacement therapy. *Nephron* 1985; 39: 356-60.

# El corazón en las enfermedades infiltrativas y por depósito

F. J. Domínguez Melcón, M. Mateos García, M. A. Arias Palomares, M. Hussein, F. López Sánchez, M. González Vasserot y J. A. Sobrino Daza

Unidad médica-quirúrgica de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Las miocardiopatías son enfermedades que afectan al miocardio y cursan con deterioro de su función. La actual clasificación de la World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology incluye cinco apartados: miocardiopatía dilatada, hipertrófica, restrictiva, displasia arritmogénica del ventrículo derecho y miocardiopatías inclasificables. Además existen miocardiopatías específicas, por daño miocárdico asociado a una lesión cardíaca concreta o una enfermedad sistémica<sup>1</sup>. Las miocardiopatías infiltrativas o por depósito (tabla I) están incluidas en las miocardiopatías específicas.

## AMILOIDOSIS CARDÍACA

La amiloidosis cardíaca no es una única enfermedad, sino un grupo de procesos que comparten un rasgo común, el depósito extracelular en órganos y

tejidos, de unas fibrillas proteicas insolubles y resistentes a la digestión por enzimas proteolíticas, denominada *amiloide*. En 1853, Virchow acuñó este nombre para definir una sustancia amorfa que después de tratarla con ácido sulfúrico y en contacto con yodo se teñía de violeta al igual que el almidón.

El *amiloide* son acumulos de fibrillas rígidas dispuestas en sentido antiparalelo, no ramificadas que a su vez están compuestas por dos a cinco filamentos laminares plegados perpendicularmente al eje de la fibrilla (*configuración β*). Esta disposición espacial le confiere unas características tinteriales específicas y su resistencia a la digestión por enzimas proteolíticas<sup>2</sup>.

## Clasificación de la amiloidosis

Durante muchos años se clasificó por su distribución anatómica, considerándose como *secundaria* cuando afectaba al hígado, bazo y riñón; y *primaria* si estaban lesionados otros órganos incluido el corazón. Posteriormente se amplió y modificó considerando la forma *secundaria* aquella asociada a procesos inflamatorios o infecciosos crónicos, la *familiar* y la *primaria* o idiopática para los casos no incluidos en los dos apartados previos<sup>3</sup>. Actualmente se clasifica según la composición bioquímica de los precursores proteínicos (tabla II)<sup>4</sup>.

## Amiloidosis AL

Es la más frecuente, estimándose su incidencia entre 5-13 nuevos casos por millón y año<sup>3</sup>. Las fibrillas están formadas por cadenas ligeras λ o κ, producidas por un clon de células plasmáticas o por un mieloma múltiple (solamente un 15-20% de los mielomas desarrollan una amiloidosis sistémica). En la amiloidosis primaria predominan las cadenas λ (3:1) y la plasmocitosis en la biopsia de médula ósea no supera el 10%, mientras que en el mieloma predo-

**Tabla I Miocardiopatías infiltrativas y por depósito**

Miocardiopatías infiltrativas
Amiloidosis
Sarcoidosis
Enfermedad de Gaucher
Neoplásicas
Miocardiopatías por depósito
Hemocromatosis
Enfermedad de Fabry
Mucopolisacaridosis
Glucogenosis
Glucoproteinosis
Mucolipidosis
Enfermedad de Refsum

**Tabla II Clasificación de la amiloidosis**

Nombre	Proteína Amiloide	Precursor	Cardiopatía
Primaria	AL	Cadena ligera IG λ o κ	Sí
Asociada con mieloma	AL	Cadena ligera IG κ o λ	Sí
Secundaria	AA	Proteína sérica A	Raras veces
Familiar recesiva	AA	Proteína sérica A	Sí
Familiar dominante	ATTR	Mutación transtirretina	Sí
Senil	ATTR	Transtirretina	Sí
Auricular	AANF	Factor natriurético auricular	Sí
Hemodiálisis	Aβ <sub>2</sub> M	β <sub>2</sub> -microglobulina	No
Cerebral	Aβ	Aβpp	No
Endocrina-tumoral	AE	Calcitonina, prolactina, insulina	No

minan las cadenas κ (3:2) y las células plasmáticas suelen superar el 25% en la médula ósea. En ambos procesos, mediante inmunoelectroforesis del suero o de la orina, se detecta una proteína monoclonal en más del 90% de los pacientes, y el aspirado de la grasa subcutánea abdominal es positivo en más del 85%, completándose el estudio con la biopsia de médula ósea o del órgano infiltrado<sup>3</sup>. Las manifestaciones clínicas más habituales son renales con un síndrome nefrótico (44%), cardíacas en forma de insuficiencia cardíaca congestiva (27%), síndrome del túnel carpiano (25%), neuropatía autonómica (19%) y hepáticas (16%)<sup>4</sup>. En algunas ocasiones la biopsia endomiocárdica muestra la existencia de unos depósitos difusos granulares, no amiloidóticos, ni fibrilares, rojo Congo negativos producidos por discrasias plasmáticas o mielomas (enfermedad de depósito de cadenas ligeras, generalmente cadenas κ) que también cursan como una miocardiopatía restrictiva<sup>5</sup>.

### Amiloidosis AA

Rara vez afecta al corazón. Su incidencia oscila entre el 10-20% del total de casos de amiloidosis AL. Aparece como una complicación de un proceso crónico infeccioso (tuberculosis, osteomielitis, bronquiectasias) o inflamatorio (artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética). Durante las fases de actividad de la enfermedad se estimula la síntesis hepática de la proteína sérica amiloidea A3. La Fiebre Mediterránea Familiar, enfermedad hereditaria con carácter autosómico recesivo que cursa con recurrencias de fiebre, dolor abdominal y síndrome nefrótico por depósitos de amiloide A. La colchicina se

utiliza para controlar las recurrencias y evitar el deterioro renal<sup>6</sup>.

### Amiloidosis familiar

Su incidencia es desconocida, pero es menos frecuente que la amiloidosis AL. Se transmiten con carácter autosómico dominante y aparecen en adultos jóvenes en la segunda o tercera década aunque a veces su presentación es más tardía, en la sexta o séptima década siendo difícil reconocer su carácter hereditario. La primera manifestación suele ser una neuropatía periférica sensorio-motora de extremidades inferiores o una disfunción autonómica gastrointestinal o vesical, y más tarde aparecen los síntomas de insuficiencia cardíaca o renal, aunque, en algunas variantes, la primera y, a veces, única manifestación es cardíaca<sup>7</sup>. La amiloidosis familiar más habitual son mutaciones en la transtirretina (ATTR), proteína sintetizada en el hígado, que transporta el retinol y la tiroxina. Se han descrito más de 60 mutaciones en ésta proteína, no todas amiloidogénicas<sup>3</sup>. El trasplante hepático es un planteamiento prometedor<sup>8</sup>, si no han aparecido síntomas cardíacos. En algunas ocasiones puede agravarse<sup>9</sup> la clínica cardíaca, por lo que algunos autores sugieren la realización de un trasplante mixto, hepático y cardiaco.

### Amiloidosis cardíaca senil

En el 30-70% de las necropsias de pacientes mayores de 60 años hay infiltración amiloidea en el corazón. Si los depósitos son muy importantes la fibri-

lación auricular o la insuficiencia cardíaca será la clínica más común pero sin acompañarse de un pico monoclonal de inmunoglobulinas en orina o suero. La supervivencia es superior a la de la amiloidosis AL (60 meses vs 5,4 meses)<sup>10</sup>, pero son infrecuentes los diagnósticos premortem. Hay tres formas de manifestarse: 1) depósitos de amiloide en las aurículas cuyo precursor es el péptido natriurético auricular (AANF), encontrándose en más del 80% de las autopsias de octogenarios; 2) depósitos de amiloide en aurículas y/o ventrículos cuyo precursor es trans-tirretina normal (ATTR), siendo este tipo de amiloidosis la responsable directa de la muerte del paciente entre 10% y el 15% de los estudios necrópsicos<sup>11</sup>, y 3) depósitos de amiloide en la capa media de la aorta cuyo precursor es la apolipoproteína AI (AApoAI) presente en todas las autopsias de pacientes octogenarios<sup>12</sup>. En la amiloidosis cardíaca senil para diferenciarla de una amiloidosis primaria no secretora o alguna forma tardía familiar se necesita la biopsia endomiocárdica para caracterizar el precursor proteínico con técnicas inmunohistoquímicas.

### Anatomía patológica de la amiloidosis cardíaca

El corazón en el examen macroscópico tiene una consistencia firme y poco elástica, con aumento de su peso. Existe dilatación ventricular, más importante en las aurículas y en casos evolucionados que han fallecido por insuficiencia cardíaca, un aumento considerable del grosor de las paredes de ambos ventrículos. Los acúmulos macroscópicos de amiloide se ven en el endocardio, válvulas (80% aurículo-ventriculares, 50% semilunares), espesor del miocardio (17%), pericardio visceral y arterias coronarias intramiocárdicas. Son frecuentes (26%) los trombos, generalmente en las orejuelas, especialmente, si los pacientes tienen insuficiencia cardíaca<sup>13</sup>. Hay más trastornos de conducción clínicos que infiltración directa (13%), pero lesiones fibróticas probablemente inducidas por la amiloidosis en el nodo sinusal (30%) y ramas del haz de Hiss (26%)<sup>14</sup> aparecen frecuentemente en las necropsias.

El amiloide se caracteriza por teñirse con el rojo Congo y tener una birrefringencia de color verde-manzana en el microscopio de luz polarizada. Teñido con tioflavina y con el microscopio de fluorescencia aparece con una coloración verde-amarillo intensa. La microscopía electrónica muestra la estructura de fibras antiparalelas plegadas en configuración  $\beta$ . Los métodos inmunohistoquímicos diferencian los tipos de amiloide sobre la base de sus precursores proteicos. El permanganato potásico permite distinguir la amiloidosis AL, senil o familiar al conservar las características tintoriales del rojo con-

go que se pierden en la amiloidosis AA. Los depósitos de amiloide son intersticiales, fragmentan las fibras de colágena, separan las fibras miocárdicas y reemplazan áreas de miocardio y endocardio, además de reducir la luz de las arterias coronarias intramiocárdicas<sup>13, 15</sup>.

### Manifestaciones clínicas de la amiloidosis cardíaca

Representaba entre un 5-10% de las cardiopatías si se excluía la isquémica en series de la segunda mitad del siglo pasado. La incidencia global de la amiloidosis en la población general es difícil de precisar, al infravalorarse la amiloidosis senil por coexistir con otras enfermedades cardiovasculares y la familiar al carecer en ocasiones de una historia clara familiar o aparecer mutaciones de novo. En la amiloidosis AL, la incidencia oscila entre 5 y 13 nuevos casos por millón y año. Entre un 40 a un 80% tienen manifestaciones cardiovasculares<sup>4</sup>. La amiloidosis AA representa entre un 10 y un 20% de todos los casos de la amiloidosis AL<sup>3</sup>. La edad de presentación en la amiloidosis AL oscila entre los 50-60 años, con discreto predominio masculino (1,6:1); en la amiloidosis senil el predominio es más notorio (5,5:1)<sup>16</sup>.

Generalmente, los síntomas iniciales de una amiloidosis no suelen ayudar a un diagnóstico precoz al ser muy inespecíficos. La fatiga y la pérdida de peso o un síndrome del túnel carpiano bilateral que mejora escasamente con la liberación quirúrgica, pueden ser las manifestaciones iniciales. La afección cardiovascular por amiloidosis puede expresarse de varias formas: 1) *restricción miocárdica*: lo más frecuente, con disfunción diastólica y elevación de presiones venosas sistémicas y un cuadro de congestión derecha; edema periférico, ingurgitación yugular, ascitis y hepatomegalia; 2) *insuficiencia cardíaca congestiva*: ocurre en 27% de los pacientes con amiloidosis AL, es de mal pronóstico con una supervivencia media de 8-18 meses, superando los 5 años del 2 al 13%<sup>4, 13</sup>, que a veces empeora bruscamente al caer en fibrilación auricular o por una dissociación electro-mecánica auricular<sup>17</sup>; 3) *hipotensión ortostática*: en 10% de los pacientes por infiltración del sistema nervioso autónomo o glándulas suprarrenales; 4) *arritmias y trastornos de conducción*: generalmente fibrilación auricular, bloqueo aurículo ventricular o de rama, disfunción sinusal e incluso paro sinusal necesitando en ocasiones la implantación de un marcapasos definitivo<sup>14, 18</sup>, no es infrecuente la muerte súbita; 5) *angina de pecho e infartos de miocardio*<sup>15</sup>; 6) *sensibilidad incrementada a la digital* al fijarse en las fibrillas de amiloide<sup>29</sup> y deterioro funcional con los calcioantagonistas; 7) otras manifestaciones: tromboembolismo pulmonar y

sistémico<sup>17</sup>, taponamiento cardíaco, constricción pericárdica<sup>19</sup> o insuficiencias valvulares.

#### Electrocardiografía<sup>13,20</sup>

Las anomalías más características son el *bajo voltaje* desproporcionado para una masa miocárdica aumentada (suma R I-II y III < 15 mm o suma R < 20 mm V<sub>1</sub> y V<sub>5</sub> o V<sub>6</sub>) y un patrón de *pseudoinfarto* sin que aparezcan alteraciones segmentarias en los estudios ecocardiográficos (fig. 1). Pueden aparecer alteraciones isquémicas en la repolarización por infiltración amiloidea de las arterias coronarias intra-miocárdicas<sup>15</sup>. Otras alteraciones son arritmias supraventriculares, especialmente, la *fibrilación auricular* por la dilatación e infiltración amiloidea auricular, incluso la disociación electromecánica auricular, incluso trastornos avanzados de conducción sinusal,

aurículo-ventricular o de rama (fig. 2). A veces la muerte ocurre por paro sinusal y ausencia de un ritmo de escape adecuado.

#### Ecocardiografía

El hallazgo morfológico principal, de la infiltración amiloidea, es un *aumento del grosor de las paredes ventriculares* sin dilatación<sup>21</sup>, con función ventricular conservada en estadios iniciales (fig. 3). En ocasiones el proceso infiltrativo predomina a nivel septal e incluso puede hacer una obstrucción dinámica<sup>37</sup> que se confunde con una miocardiopatía hipertrófica asimétrica salvo por la discrepancia electrocardiográfica. El *aspecto granular brillante* o de «*vidrio esmerilado*»<sup>21,23</sup>, aunque no es patognomónico (puede aparecer en hipertensos con insuficiencia renal, glucogenosis o miocardiopatías hipertróficas), es muy sospechoso de amiloidosis cardíaca cuando se suma un ECG característico. Tiene una sensibilidad del 87% y especificidad del 81%<sup>23</sup>. Al progresar la enfermedad, la función sistólica se va deteriorando, y la diástólica empeora de forma paralela, pasando de un patrón de relajación anómala con grosores < 15 mm, a un *patrón restrictivo*<sup>22</sup> cuando los supera. La duración del flujo retrógrado auricular en las venas pulmonares es mayor que la duración de la onda A mitral incluso sin restricción: si la hay la diferencia entre ambos tiempos aumenta, al reducirse la duración de la onda A, o al aumentar por encima de 35 cm/seg la velocidad pico de la onda re-

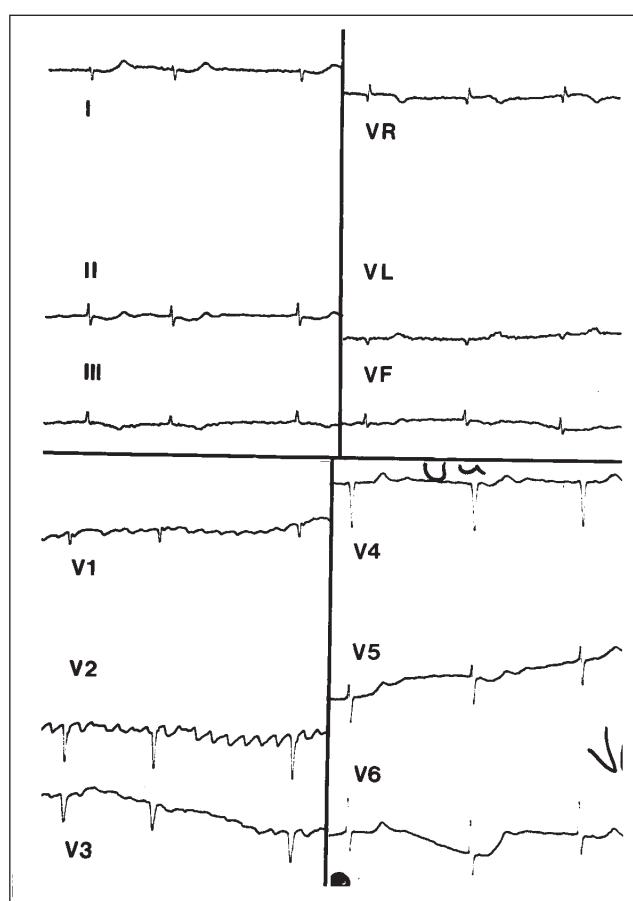


Figura 1.—ECG de 12 derivaciones de una paciente con amiloidosis cardíaca. Se encuentra en fibrilación auricular, con bajo voltaje y patrón de pseudoinfarto en precordiales derechas.

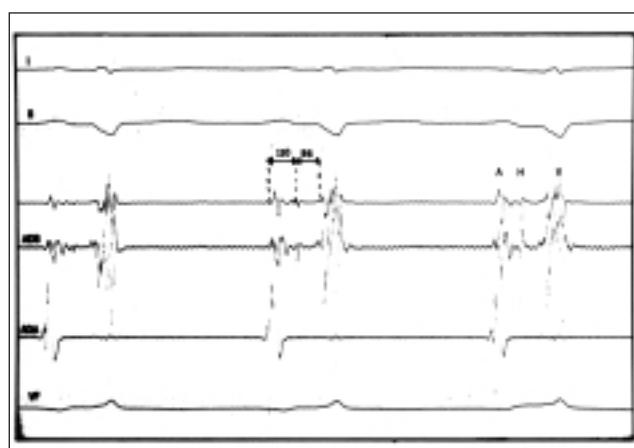


Figura 2.—Registro endocavitario del haz de Hiss en un paciente con amiloidosis cardíaca. Bloqueo infrahisiano 1.<sup>er</sup> grado (H-V = 95 mseg). P-R = 0,20 seg en el ECG de superficie. Abreviaturas: I, II y VF derivaciones de superficie, ADA = aurícula derecha alta, ADB = aurícula derecha baja (Hissiograma), A = auriculograma, H = hissiograma, V = ventriculograma.

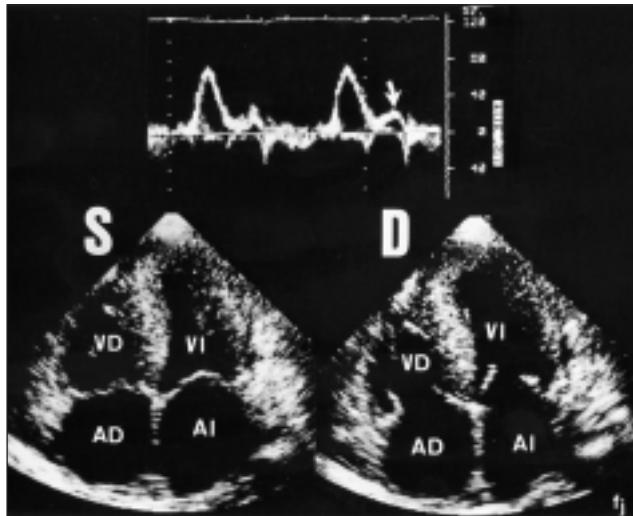


Figura 3.—Ecocardiograma bidimensional, en plano apical 4 cámaras en sístole (S) y diástole (D), de un paciente con amiloidosis cardíaca. Se aprecia un aumento de la ecogenicidad y grosor de las paredes ventriculares con un aspecto granulado brillante, dilatación de ambas auriculas con cavidades ventriculares normales y sin deterioro de la función sistólica. Panel superior: Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral con un patrón restrictivo, en el que se observa la escasa contribución de la contracción auricular en el llenado ventricular (flecha). Abreviaturas: AD = aurícula derecha, AI = aurícula izquierda, VD = ventrículo derecho, VI = ventrículo izquierdo.

trógrada pulmonar indicando unas presiones diastólicas del ventrículo izquierdo superiores a 15 mmHg<sup>24</sup>. Estas modificaciones diastólicas, no solamente indican aumento de las presiones de llenado ventriculares, sino que, además, marcan el pronóstico del paciente. La supervivencia es inferior a un año si el tiempo de desaceleración mitral es < 150 m/seg, si es mayor puede llegar a los 3 años<sup>25</sup>. Otro predictor de la supervivencia es el índice que relaciona la suma de los tiempos de contracción y relación isovolumétrica con el tiempo de eyección<sup>26</sup>. El septo interauricular y las válvulas se encuentran engrosados y, estas últimas, con ligeras insuficiencias<sup>27</sup>. Puede haber derrames pericárdicos ligeros, aunque ocasionalmente se han descritos tapones cardíacos y constricciones pericárdicas<sup>19</sup>.

#### Otras técnicas de imagen

Estudios de perfusión miocárdica con pirofosfato de tecnecio 99 demuestran una intensa captación miocárdica en la amiloidosis cardíaca e insuficiencia cardíaca<sup>28,29</sup>; que probablemente se deba a una acumulación de calcio en los tejidos infiltrados por amiloide. Con la resonancia magnética nuclear se

puede caracterizar la textura del miocardio según sus tiempos de relajación y compararlo con la intensidad de la señal del músculo esquelético. También con esta técnica se observa un incremento del grosor del septo interauricular y de las paredes auriculares, una contractilidad deprimida y, en la mayoría de los casos, una reducción no homogénea de la intensidad de la señal miocárdica; tanto menor cuanto mayor sea el proceso infiltrativo cardíaco<sup>31</sup>. Esta característica la diferencia de la miocardiopatía restrictiva idiopática y, también, de la miocardiopatía hipertrófica concéntrica<sup>30,31</sup>.

#### Cateterismo cardíaco

Muestra una *fisiología diastólica restrictiva*: 1) presiones auriculares elevadas con una morfología en forma de W o M; 2) relajación miocárdica normal o poco deteriorada; 3) elevación de las presiones diastólicas de ambos ventrículos con una diferencia de más de 7-10 mmHg a favor de la cámara izquierda, que, en ocasiones, sólo se pone de manifiesto mediante una sobrecarga aguda de líquidos; 4) patrón diastólico ventricular habitualmente típico en «dip-plateau o raíz cuadrada»; con un llenado protodiastólico abrupto, rápida elevación de la presión diastólica con cese brusco del flujo de llenado ventricular y meseta de presión ventricular desde la mesodiastole, y 5) escaso o nulo llenado ventricular con la contracción auricular<sup>32</sup>. Estas alteraciones indican una distensibilidad reducida y manejo del volumen ventricular a expensas de una elevación rápida y desproporcionada de la presión diastólica ventricular<sup>32,33</sup>. Existen diversas entidades clínicas<sup>34</sup>, con patrón hemodinámico similar por afectación del pericardio (pericarditis constrictiva), endocardio (fibrosis endomiocárdica), miocardio (miocardiopatía dilatada o isquémica) o valvular (insuficiencia valvular aguda). Salvo en estadios avanzados la función sistólica y por tanto la fracción de eyección y gasto cardíaco están conservados o sólo discretamente deprimidos. Gran parte de los datos hemodinámicos clásicos obtenidos durante el cateterismo cardíaco pueden estimarse con la ecocardiografía-doppler<sup>22</sup>, por lo que su realización se reservará para cuando sea necesario realizar biopsia endomiocárdica.

#### Biopsia endomiocárdica

La afectación cardíaca es el predictor más importante en la supervivencia de la amiloidosis sobre todo en la inmunocítica (AL). El uso de la biopsia endomiocárdica se reserva para los casos con estudio no concluyentes<sup>35</sup>. Permite: 1) confirmar el diagnóstico de amiloidosis cardíaca; 2) evaluar el pronósti-

co, peor si los depósitos de amiloide cardíaco son extensos, nodulares o redes gruesas que estrangulan y dispersan los miocitos, favoreciendo que estos miocitos reduzcan su tamaño y tengan cambios atróficos (pérdida de miofilamentos y mitocondrias), o cuando están infiltradas las arteriolas coronarias intramurales. La existencia de estas alteraciones indica una rápida progresión hacia una insuficiencia cardíaca y una corta supervivencia; 3) *caracterizar las proteínas precursoras* de las fibrillas de amiloide mediante técnicas inmunohistoquímicas y orientar adecuadamente en su tratamiento, siendo diferente para una amiloidosis AL, familiar o senil<sup>36</sup>, 4) la biopsia endomiocárdica es un procedimiento rutinario en el seguimiento de pacientes trasplantados, más necesario aún si el motivo del trasplante es una amiloidosis cardíaca AL, con alta tasa de recurrencias en el corazón del donante<sup>37,38</sup>.

#### Diagnóstico diferencial

A pesar de estas técnicas diagnósticas se requiere un alto grado de sospecha valorando en los pacientes cardiológicos la presencia de un síndrome del tunel carpiano, una paraproteína monoclonal en el suero o en la orina, dolores óseos con lesiones líticas. ECG con bajos voltajes, patrón de «infarto» de miocardio sin clínica previa isquémica o trastornos de conducción junto con una cardiomegalia radiológica y sin derrame pericárdico en la ecocardiografía. La confirmación histológica de una amiloidosis AL se puede hacer mediante punción aspirativa de grasa subcutánea abdominal o con biopsia rectal o de medula ósea. La amiloidosis cardíaca puede confundirse clínicamente con otros procesos de fisiología restrictiva siendo el más habitual la pericarditis constrictiva, pero también la fibrosis endomiocárdica, la miocardiopatía restrictiva idiopática o la hemocromatosis primaria.

#### Tratamiento

El tratamiento de la amiloidosis cardíaca es habitualmente insatisfactorio y poco eficaz. La supervivencia media en la amiloidosis AL es de 1-2 años con un 80-85% de mortalidad a los 5 años y en más del 50% la causa del exitus es cardíaca<sup>39</sup>. Si la amiloidosis AL presenta compromiso cardíaco la supervivencia media se reduce considerablemente entre 4-8 meses sin quimioterapia<sup>4,39</sup>, aumentando entre 12 y 24 meses los tratados<sup>39</sup>, aunque sólo del 2% al 13% viven más de 5 años<sup>4,13,39,40</sup>. En la amiloidosis cardíaca senil, la expectativa media de vida suele ser de 5 años y en la familiar oscila entre 7 y 15 años.

El tratamiento va orientado a corregir los síntomas del órgano afectado y actuar sobre el depósito de amiloide: 1) reduciendo la producción del precursor; 2) inhibiendo la síntesis y el depósito extracelular de fibrillas de amiloide, y 3) induciendo la lisis o la movilización de los depósitos existentes. En la amiloidosis primaria, como es una discrasia plasmática, se han utilizado varios regímenes quimioterápicos similares a los del mieloma. El uso de melfalan, a dosis altas, prednisona y colchicina<sup>39,40</sup> ha prolongado la supervivencia en pacientes cuyas manifestaciones principales eran nefrológicas o neurológicas, pero no así cuando ya existían síntomas cardiovasculares (supervivencia a los 5 años 18% vs 6%)<sup>39</sup>. Se esperan mejores resultados con el uso de antraciclinicos (iododoxorubicina) asociados al trasplante de medula ósea.

El trasplante hepático es la terapia principal en la amiloidosis familiar, puesto que el precursor proteíneo del depósito amiloide se sintetiza en el hígado. Se consigue una disminución de los síntomas neurológicos y de las disfunciones autonómicas intestinales y vesicales, con desaparición plasmática de la trans-tirretina anómala. Se ha descrito el deterioro de la función cardíaca<sup>9</sup> e incluso muertes súbitas después del trasplante hepático, si existía previamente, afectación cardíaca; por lo que algunos autores plantean que en estos casos también se haga trasplante cardíaco.

En la amiloidosis cardíaca AL, con mal pronóstico a pesar de la quimioterapia, se empezó en 1988 a realizar trasplantes cardíacos<sup>62</sup>. Las recurrencias precoces son frecuentes en el corazón trasplantado, a veces solo detectadas mediante microscopía electrónica<sup>38</sup>. En dos series cada una de ellas con 10 pacientes y una diferencia de 10 años entre ambas (1991 y 2001) hubo una recurrencia en cuatro pacientes, en cada serie, con una mortalidad operatoria de 1 y 2 pacientes<sup>37,38</sup>. No se encontraron diferencias en el postoperatorio precoz respecto a otros pacientes trasplantados por otras cardiopatías, pero su supervivencia tardía se encontraba reducida respecto a éstos (39% a los 48 meses) y en todos los supervivientes hubo manifestaciones severas de la recurrencia cardíaca<sup>38</sup>. A pesar de estos resultados, poco alentadores que contraindicarían esta opción terapéutica, hay autores que lo defienden por la mejoría de la supervivencia y de la calidad de vida.

Por último, es necesario un tratamiento sintomático de la insuficiencia cardíaca, generalmente con dosis bajas de diuréticos y vasodilatadores, evitando deplecciones hídricas importantes que puedan agravar una lesión renal preexistente o la hipotensión ortostática. Dada la facilidad para intoxicaciones por digoxina, incluso en rangos terapéuticos, y los frecuentes trastornos de conducción es preferible evitar su uso, al igual que los calcioantagonistas o be-

taboqueantes que podrían precipitar una insuficiencia cardíaca. La anticoagulación es habitual en estos pacientes por fibrilación auricular, disfunción ventricular, disociación auricular electro-mecánica o tromboembolismos pulmonares o sistémicos. En algunos pacientes se tendrá que implantar un marcapasos definitivo por trastornos avanzados en el sistema de conducción.

## SARCOIDOSIS

Esta enfermedad multisistémica de etiología desconocida se manifiesta por una acumulación de linfocitos y fagocitos mononucleares formando granulomas epitelioideos no clasificados que infiltran diversos órganos<sup>41</sup>. Su incidencia oscila entre 10-40/10.000 habitantes, siendo algo más susceptibles las mujeres. Se han descrito casos de afectación familiar. Se presenta más habitualmente entre los 20-40 años.

Hay datos sugestivos de que su origen es una respuesta inmunitaria celular exagerada frente a diversos antígenos o autoantígenos, que induciría una proliferación y activación de los linfocitos T con liberación de mediadores que atraen y activan, a su vez, a los fagocitos mononucleares. En estadios más avanzados macrófagos, células epitelioideas y células gigantes multinucleares forman el granuloma sarcóideo dentro del cual hay restos de tejidos del órgano infiltrado y fibras de colágeno. La enfermedad puede remitir espontáneamente o con el uso de corticoides, dispersándose las células del granuloma o, a pesar del tratamiento, dejar una cicatriz por proliferación centrípeta de fibroblastos.

La clínica depende tanto de los órganos infiltrados como de la severidad de la afectación. Pocos casos se encuentran asintomáticos y el diagnóstico se hace por el hallazgo de alteraciones en la radiografía de tórax. Habitualmente, el proceso suele cursar con unas manifestaciones generales previas ( fiebre, cansancio, malestar general, anorexia, pérdida de peso), semanas o meses antes; a las que progresivamente se irán sumando otras más específicas del órgano lesionado.

La sarcoidosis en un 90% tiene compromiso pulmonar y, por orden de frecuencia, le siguen la infiltración de ganglios linfáticos (75-90%) y hepática (60-90%) aunque, ésta última, con escasa o nula expresividad clínica. Las lesiones más graves y peligrosas, que necesitan terapia esteroidea son las que afectan al pulmón, ojos, sistema nervioso central y corazón. La afectación cardíaca en la sarcoidosis es poco frecuente (5%), aunque los hallazgos en necropsias oscilan entre 20-30%<sup>42,43</sup>. Las lesiones granulomatosas se localizan en la pared libre del ventrículo izquierdo y en la porción superior del septo

interventricular, aunque pueden aparecer en otros lugares, como los músculos papilares, aurícula, sistema de conducción o pericardio.

Las manifestaciones cardíacas dependen de: 1) cantidad de miocardio reemplazado por los granulomas; 2) presencia de tejido cicatricial ventricular y 3) localización de los granulomas y cicatrices<sup>43</sup>. Las formas de presentación son variadas comprendiendo: 1) *síncopes de repetición* por trastornos del sistema de conducción o arritmias. Se ha descrito *muerte súbita*, como primera expresión de la enfermedad, en un 17% de los pacientes por arritmias ventriculares<sup>43</sup>, especialmente, taquicardia ventricular desencadenada por granulomas, cicatrices fibróticas o zonas aneurismáticas<sup>44</sup>; 2) *insuficiencia cardíaca* al comportarse como una miocardiopatía restrictiva o dilatada; 3) *insuficiencia mitral* por los aneurismas en los segmentos postero-basales, dilatación ventricular o infiltración de los músculos papilares; 4) *derrames pericárdicos* importantes son poco frecuentes; 5) dolores torácicos compatibles con *angina de pecho típica o atípica*, con anomalías en la perfusión miocárdica pero con coronariografías normales se han llegado a describir en 28% de los pacientes con sarcoidosis<sup>45</sup> y 6) *cor pulmonale* secundario a la fibrosis pulmonar. Otras formas de presentación menos frecuentes son como una miocardiopatía hipertrófica asimétrica septal o simulando metástasis tumorales.

El *electrocardiograma*: muestra diversos grados de bloqueo auriculoventricular o de rama, alteraciones inespecíficas de la repolarización, arritmias auriculares y ventriculares. En los casos con afectación severa, ondas Q simulando un infarto de miocardio.

El *ecocardiograma*: puede mostrar disfunción diastólica aislada, disfunción ventricular global simulando una miocardiopatía dilatada, o anomalías segmentarias de la contractilidad en segmentos basales del ventrículo izquierdo, incluyendo el septo interventricular, con adelgazamiento y formación de aneurismas que hacen sospechar una cardiopatía isquémica. En un estudio sobre 88 pacientes con sarcoidosis sistémica aparecieron alteraciones segmentarias y disfunción sistólica en 14% de los pacientes atribuibles a una extensión cardíaca de la enfermedad<sup>46</sup>. Hay derrame pericárdico de escasa cuantía en el 20% de los pacientes. Insuficiencia mitral por los aneurismas basales o disfunción papilar. También, secundario a una sarcoidosis pulmonar, puede existir hipertrofia ventricular derecha o disfunción sistólica por hipertensión pulmonar.

La *gammagrafía de perfusión miocárdica* con <sup>201</sup>talio o <sup>99</sup>tecnecio ha permitido confirmar la afectación miocárdica al apreciarse defectos segmentarios de captación que corresponden a las regiones infiltradas por los granulomas o sus cicatrices. La mejoría de la perfusión inducida con el ejercicio o

con dipiridamol<sup>67</sup>, o la captación con galio<sup>47</sup> puede predecir aquellos pacientes que mejorarían con tratamiento esteroideo.

La *resonancia magnética nuclear* permite identificar áreas de incremento en la señal, por un proceso inflamatorio activo, adelgazamientos y aneurismas ya en las fases crónicas<sup>48</sup>, incluso localizar adecuadamente las zonas infiltradas por los granulomas y servir de guía en las biopsias endomiocárdicas.

La *biopsia endomiocárdica* es útil para confirmar el diagnóstico si aparecen granulomas epiteloides no caseificados<sup>49</sup>. Al ser una afectación parcheada y que predomina en el ventrículo izquierdo, un resultado negativo no descarta una sarcoidosis cardíaca, ya que solamente de 20 a 30%<sup>83</sup> de las biopsias presentan lesiones características de sarcoidosis. Es recomendable iniciar tratamiento aunque los resultados de la biopsia sean negativos y exista una alta sospecha de sarcoidosis cardíaca<sup>50</sup>.

## Tratamiento

Dado que un 50% de las sarcoidosis remiten espontáneamente y que las secuelas fibróticas en los órganos infiltrados no remiten, el uso de corticoides queda reservado en aquellos pacientes en los que la agresividad del proceso inflamatorio es alta o con lesiones en el pulmón, ojo, sistema nervioso o corazón. El tratamiento habitual consiste en prednisona 1 mg/kg, durante 4-6 semanas, disminuyendo progresivamente la dosis durante 2-3 meses. En aquellos pacientes con afectación cardíaca además del uso de esteroides<sup>51</sup> será necesario implantar un marcapasos permanente si ha sido dañado el sistema de conducción o un desfibrilador automático implantable<sup>52</sup> si se demuestra riesgo de muerte súbita por taquiarritmias ventriculares. Los fármacos antiarrítmicos son poco útiles en estos pacientes<sup>52</sup>. La supervivencia es escasa cuando existe afectación cardíaca, siendo del 41% a los cinco años y a los 10 años sólo el 15%. La muerte súbita ocurre en un 67% de los pacientes y la insuficiencia cardíaca en un 23%<sup>43</sup>. En casos aislados con insuficiencia cardíaca refractaria han recibido un trasplante cardíaco, aunque se han descrito recurrencias precoces<sup>53</sup>.

## ENFERMEDAD DE GAUCHER

Es una enfermedad hereditaria con carácter autosómico recesivo. Consiste en un aumento de un esfingolípido (*glucosilceramida*), en los lisosomas de los macrófagos por un defecto de la enzima  $\beta$ -glucocerebrósidasa. Estos macrófagos cargados de glucocerebrósidos, o células Gaucher, se acumulan

a nivel intersticial en diferentes órganos, especialmente hígado, bazo, medula ósea, sistema nervioso central y, menos frecuentemente, en el corazón. Su prevalencia es 1,16/100.000 nacidos vivos<sup>54</sup>.

Los pacientes se clasifican en función de la afectación y severidad del daño en el sistema nervioso central: 1) aguda neuropática o infantil; 2) subaguda neuropática o juvenil (fig. 4), y 3) no neuropática o del adulto. La infiltración cardíaca por células Gaucher en el adulto se manifiesta como una insuficiencia cardíaca secundaria a una miocardiopatía restrictiva, o más raramente, como un derrame o taponamiento pericárdico hemorrágico<sup>55</sup>. En las formas juveniles la lesión más frecuente es una estenosis aórtica (fig. 5) o mitral por calcificación tanto valvular como anular<sup>56</sup> (fig. 6). La forma infantil se asocia con hydrops fetalis.

La sospecha de afectación cardíaca se hace generalmente, por la existencia de las lesiones previas en otros órganos, especialmente, óseas y hematológicas y antecedentes familiares de una esplenectomía. El diagnóstico de afectación cardíaca no puede basarse sólo en la presencia de células Gaucher en la biopsia endomiocárdica<sup>57</sup>, ya que también pueden aparecer en pacientes con mieloma o leucemia; por lo que habrá que determinar la actividad de la enzima  $\beta$ -glucocerebrósidasa.

El tratamiento sustitutivo enzimático con alglucerasa<sup>58</sup>, una forma modificada de la enzima deficiente que se obtiene a partir de la placenta humana ha demostrado ser eficaz en la mejoría de los síntomas óseos y hematológicos. Se ha aplicado en casos aislados en pacientes con insuficiencia cardíaca severa revirtiendo la disfunción ventricular. El coste anual por paciente es muy elevado, aproximadamente 300.000 dólares. Se ha sugerido la po-



Figura 4.—Cinerradiografía en vacío de una aorta ascendente con paredes calcificadas de una paciente con enfermedad de Gaucher juvenil.

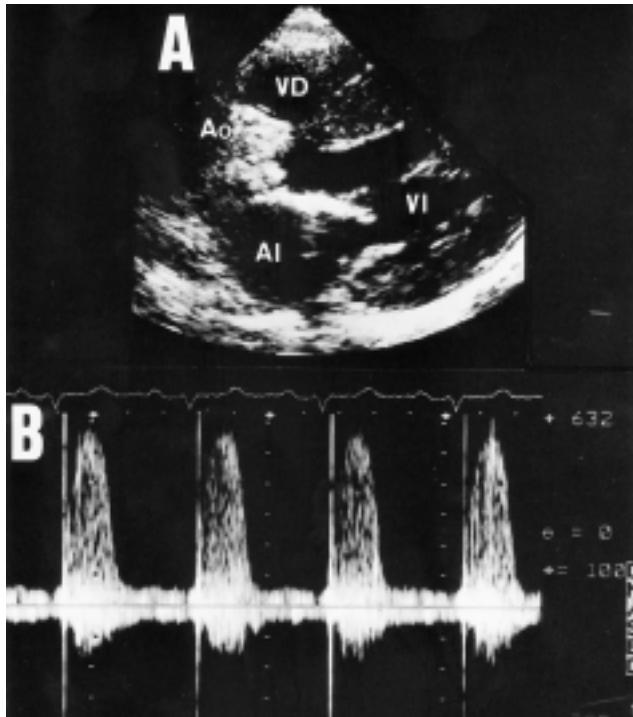


Figura 5.—Ecocardiograma bidimensional, en plano paresternal eje largo, de una paciente con enfermedad de Gaucher. Panel A: se aprecia hipertrofia ventricular izquierda severa con intensa calcificación y desestructuración de la válvula aórtica, extendiéndose la infiltración cárquica a la fibrosa mitraoártica y a los velos de válvula mitral. Panel B: registro de Doppler continuo con lápiz ciego desde 2.º espacio paresternal derecho de un flujo acelerado y turbulento aórtico con velocidades máximas de 5,7 m/seg (gradiente transaórtico pico de 130 mmhg). Abreviaturas: Ao = aorta, AI = aurícula izquierda, VI = ventrículo izquierdo, VD = ventrículo derecho.

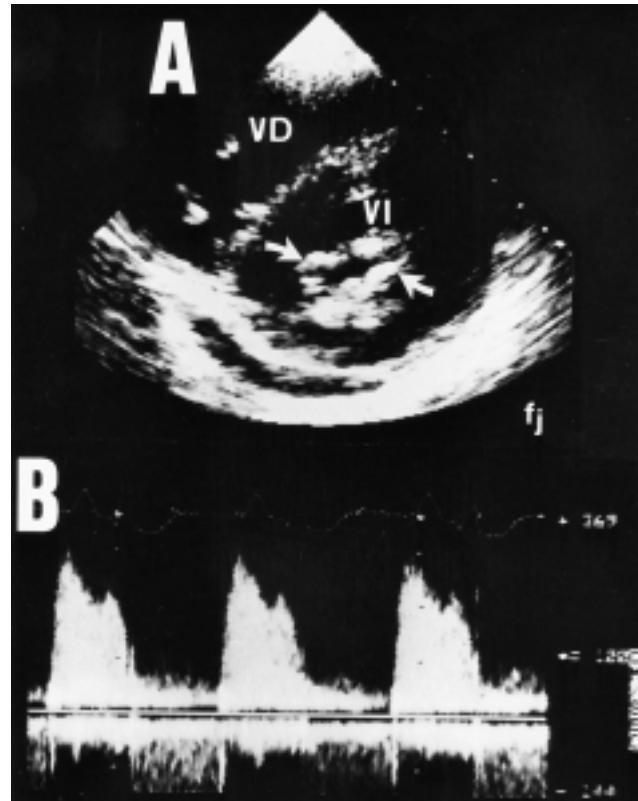


Figura 6.—Ecocardiograma bidimensional, en plano paresternal eje corto, de una paciente con enfermedad de Gaucher. Panel A: Intensa calcificación del anillo mitral (flechas) que infiltra y limita la movilidad de la válvula mitral. Panel B: Registro Doppler continuo con imagen desde posición apical, que registra un flujo transmitral acelerado en ritmo sinusal y gradiente medio de 25 mmHg. Abreviaturas: VI = ventrículo izquierdo, VD = ventrículo derecho.

sibilidad que un tratamiento enzimático precoz de la enfermedad de Gaucher podría evitar las calcificaciones valvulares<sup>93</sup>. En pacientes sintomáticos la sustitución valvular o la pericardiectomía estarían indicadas.

## NEOPLASIAS

La infiltración intersticial metastásica del miocardio es infrecuente, se comporta como una miocardiopatía restrictiva o con trastornos en el sistema de conducción. Los tumores más habituales son: leucemia, melanoma, linfomas y tumores de células germinales; menos frecuentes los carcinomas de pulmón y mama<sup>59</sup>. El diagnóstico de sospecha de afectación cardíaca se hará básicamente por ecocardiografía<sup>60</sup> y resonancia magnética; su confirmación con biopsia endomiocárdica.

## HEMOCROMATOSIS

Es una enfermedad desencadenada por acumulación excesiva de *hierro* en los tejidos. Las manifestaciones más habituales son hiperpigmentación cutánea, diabetes mellitus, hipogonadismo por depósito hipofisario, dolores articulares y cirrosis hepática. La afectación cardíaca aparece en un 15% de los pacientes como primera manifestación y, generalmente, en la infancia o juventud<sup>61</sup>.

Se puede presentar como una anomalía genética transmitida con carácter autosómico recesivo con una absorción exagerada del hierro por el tracto gastrointestinal; sería la *hemocromatosis primaria*. El gen responsable está en el brazo corto del cromosoma 6. De 2 a 5 de cada 1.000 personas son homozigotas y las heterozigotas entre el 6 y 10%<sup>62</sup>. La *hemocromatosis secundaria* se da en pacientes con

anemias congénitas por defecto en la síntesis de hemoglobina y eritropoyesis ineficaz (anemia sideroblástica o talasemia) a los que se les transfunde frecuentemente. Se necesitan al menos 100 unidades de sangre para que aparezcan manifestaciones clínicas por depósitos de hierro. También puede aparecer en hepatopatías crónicas o por ingesta excesiva de hierro oral durante bastantes años<sup>61,63</sup>.

El contenido de hierro en el organismo es de 3-4 gramos, mientras que en pacientes con hemocromatosis puede superar los 20 gramos totales en el organismo. En el corazón este exceso de hierro puede llegar a incrementarse entre 5 y 25 veces su valor normal, por lo que aumenta su peso y adquiere una coloración similar al óxido. Los depósitos de hierro son intracelulares localizándose en el retículo sarcoplasmico. La severidad de la lesión tisular está en relación directa con la sobrecarga férrica. El daño celular es tanto por estimulación en la síntesis de colágeno como por lesión directa tóxica del hierro que rompe las membranas celulares, los lisosomas y mitocondrias al inducir la oxidación de los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos<sup>61</sup>. En el corazón, los depósitos son más intensos en ventrículos que en aurículas, más en el miocardio que en el tejido de conducción y sobre todo en el epicardio<sup>63</sup>. Aunque la afectación cardíaca es global en ocasiones se comporta de forma parcheada respetando el lado derecho del septo interventricular. Una biopsia endomiocárdica negativa no es excluyente de hemocromatosis cardíaca, especialmente, en estadios precoces de la enfermedad; la biopsia es positiva cuando se hace en pacientes con disfunción sistólica<sup>64</sup>. El incremento de ferritina miocárdica en las muestras biópsicas se utiliza como marcador precoz de afectación cardíaca subclínica. Cuando el sistema de conducción se afecta es, frecuentemente, a nivel del nodo A-V y del haz de Hiss antes que el nodo sinusal.

## Manifestaciones clínicas

La enfermedad es de 5-10 veces más frecuente en varones en la forma hereditaria. Rara vez aparece algún síntoma antes de los 20 años, siendo lo habitual entre los 40-60 años. Las secundarias a transfusiones están en relación con la cantidad total de sangre transfundida<sup>61,63</sup>. En más del 90% de los pacientes existen trastornos hepáticos e hiperpigmentación cutánea. Cuando hay lesión cardíaca, habitualmente se comporta como una *insuficiencia cardíaca congestiva*<sup>16,63,65,66</sup>, confundiéndose con una miocardiopatía dilatada, aunque se han descrito casos de hemocromatosis con clínica restrictiva<sup>67,68</sup>. También, pueden aparecer arritmias supraventriculares, disfunción sinusal y bloqueo auriculoventricular.

En ocasiones simula una cardiopatía isquémica sin demostrarse lesiones coronarias y mejorando sus síntomas con las flebotomías. En un registro de 48.000 necropsias se compararon 41 casos de hemocromatosis, o hemosiderosis multiórgano, con controles de similares características poblacionales, no demostrándose en la coronariografía postmortem una prevalencia superior de lesiones coronarias severas (12% vs 38%)<sup>69</sup>.

La mortalidad es elevada si no son tratados. Las principales causas de muerte son: insuficiencia cardíaca (30%), insuficiencia hepática o la hipertensión portal (25%) y carcinoma hepatocelular (30%) en los pacientes que desarrollaron cirrosis hepática. En los pacientes sintomáticos la eliminación de los depósitos de hierro prolonga por término medio su esperanza de vida en 8 años, aumentando su supervivencia a los 5 años del 33% hasta el 89%. En sujetos homozigotos que se diagnostican y tratan precozmente la esperanza de vida es normal siempre que no desarrollen síntomas de la enfermedad<sup>61</sup>.

## Diagnóstico

La asociación de hepatomegalia, diabetes mellitus, pigmentación cutánea, hipogonadismo, cardiopatía y artropatía permite un diagnóstico fácil, pero la precocidad del mismo evita lesiones irreversibles. Los *hallazgos bioquímicos* más relevantes son un incremento de la concentración del hierro, de la saturación de transferrina en ayunas y de la ferritina sérica (el aumento de 1 µg/L de ferritina indica una elevación de 65 mg en los depósitos corporales)<sup>61</sup>. La biopsia hepática, o si existe disfunción ventricular, como manifestación principal, la *biopsia endomiocárdica*<sup>63</sup>, será diagnóstica y pronóstica (cantidad de hierro y daño celular por la sobrecarga férrica).

Algo más de la mitad de los pacientes tienen un ECG anormal. Pueden tener bajo voltaje, crecimiento ventricular, auricular, arritmias supraventriculares y, más raramente, taquicardia ventricular. Siendo frecuente en aquellos pacientes con disfunción ventricular<sup>66</sup>.

Los hallazgos ecocardiográficos están en función de la severidad de la sobrecarga de hierro<sup>27,65,66,70,71</sup>. En estadios iniciales se puede parecer a una amiloidosis, con aumento del grosor de las paredes sin dilatación, aspecto deslustrado y en estratos, conservando la función sistólica y patrón diastólico restrictivo. En éste momento el tratamiento con flebotomías periódicas revierte las incipientes manifestaciones de sobrecarga férrica cardíaca. Si la enfermedad está mucho más evolucionada los datos se asemejan a una miocardiopatía dilatada, ya que junto a la disfunción diastólica restrictiva se suma di-

latación ventricular con disfunción sistólica severa, sin aumento del grosor de las paredes, dilatación biauricular, insuficiencias mitral y tricúspide funcionales. En esta situación el pronóstico es malo a corto plazo a pesar de flebotomías repetidas (fig. 7). Estos hallazgos desfavorables se han encontrado en el 37% de las hemocromatosis primaria estudiadas en una serie de la Clínica Mayo<sup>70</sup>. En pacientes con hemocromatosis secundaria, la anemia crónica y un estado de alto gasto persistente, puede enmascarar una disfunción sistólica. También la ecocardiografía ha de utilizarse en la monitorización de las alteraciones funcionales miocárdicas y valvulares una vez que se inicia tratamiento con las flebotomías, comprobando su regresión.

### **La resonancia magnética nuclear**

En hemocromatosis primaria, y en pacientes a los que se les ha transfundido más de 50 unidades, produce una señal miocárdica de intensidad inferior que la del músculo esquelético, mientras que en controles sanos suele ser más intensa la del miocardio<sup>72,73</sup>. La disminución de la señal es más llamativa en el hígado y bazo.

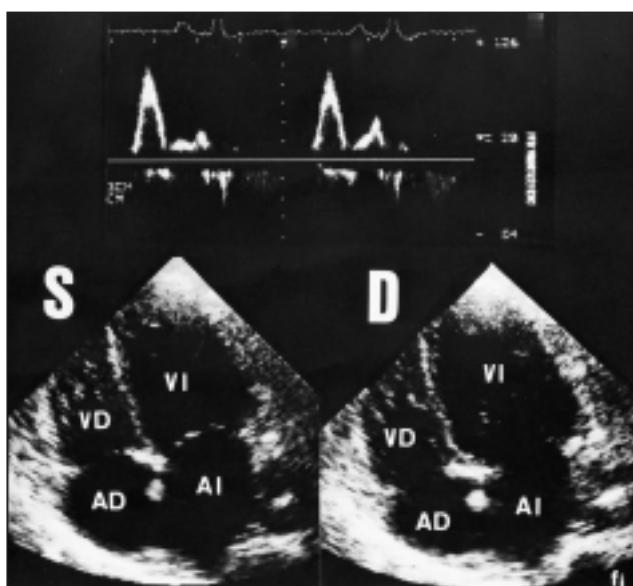


Figura 7.—Ecocardiograma bidimensional, en plano apical 4 cámaras en sístole (S) y diástole (D), de un paciente con hemocromatosis primaria. Se aprecia dilatación de todas las cámaras cardíacas sin aumento del grosor de las paredes ventriculares, y deterioro severo de la función sistólica. Panel superior: Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral con un patrón restrictivo. Abreviaturas: AD = aurícula derecha, AI = aurícula izquierda, VD = ventrículo derecho, VI = ventrículo izquierdo.

### **Tratamiento**

La finalidad es eliminar el exceso de hierro en el organismo y aliviar los síntomas de los órganos dañados. El tratamiento más adecuado en la hemocromatosis primaria son las flebotomías de 500 cc cada una o dos semanas, de esta manera se consigue eliminar cada vez entre 200 a 250 mg de hierro, necesitando 1 ó 2 años de flebotomías semanales para conseguir eliminar unos 25 gramos de hierro. Una vez estabilizados los depósitos, con ferritina y saturación de transferrina normales las flebotomías se espacian generalmente cada 3 meses. En los pacientes con hemocromatosis secundaria por transfusiones repetidas se utilizan agentes quelantes como la desferroxamina que consigue eliminar cada vez entre 10 y 15 mg de hierro<sup>61</sup>. Con estas medidas se consigue disminuir las organomegalias, mejorar la función hepática si no ha desarrollado una cirrosis, controlar la hiperpigmentación cutánea, mejorar la diabetes mellitus, pero no se modifica ni la artropatía ni el hipogonadismo. La insuficiencia cardíaca mejora, también, aunque hay pacientes que a pesar de las flebotomías el deterioro miocárdico es progresivo, probablemente, por daño celular irreversible necesitando un trasplante cardíaco.

### **ENFERMEDAD DE FABRY**

También denominada «Angioqueratoma corporal difuso universal». Es un trastorno hereditario recesivo ligado al cromosoma X con abundantes mutaciones cuyas manifestaciones más graves se dan en varones homozigotos, mientras que en mujeres heterozigotas su expresividad clínica es escasa. Su incidencia es de 1/40.000 nacidos vivos.

Se produce por una acumulación de un glucosfingolípido (*trihexosilceramida*) en el plasma y en los lisosomas de las células, especialmente en piel, riñones, vasos sanguíneos y miocardio. La enzima lisosómica deficitaria es la  $\alpha$ -galactosidasa A y su expresividad clínica variará según los niveles de actividad enzimática en las diferentes mutaciones, incluso se han descrito variantes atípicas con expresividad cardíaca principalmente.

Los depósitos son difusos en miocardio, vasos coronarios, tejido específico de conducción y válvulas; clínicamente producen: 1) *angina e infarto de miocardio* sin lesiones coronarias estenóticas y sólo por los depósitos en el endotelio y músculo liso vascular; aunque, también, se pueden encontrar lesiones estenóticas coronarias no ateroscleróticas<sup>74</sup>; 2) simular una *miocardiopatía hipertrófica* por los depósitos intramiocárdicos; incluso en 3% de las hipertrófias ventriculares sin causa aparente puede ser la única manifestación de esta enfermedad<sup>75</sup>; 3) *insu-*

ficiencia cardíaca al comportarse como una miocardiopatía restrictiva<sup>76</sup> o por insuficiencia valvular; 4) muerte súbita por fibrilación ventricular necesitando implantar un desfibrilador automático<sup>77</sup>. Los pacientes suelen fallecer en la 4<sup>a</sup> ó 5<sup>a</sup> década por complicaciones vasculares renales, cardíacas o cerebrales.

El ECG muestra desde un P-R corto a bloqueo auriculoventricular completo o disfunción sinusal, que obliga a la implantación de un marcapasos definitivo, e incluso arritmias ventriculares graves<sup>77,78</sup>.

En el ecocardiograma es característica la hipertrofia ventricular concéntrica y, menos frecuente, hipertrofia septal asimétrica, con función sistólica conservada y patrón restrictivo indistinguible de una miocardiopatía hipertrófica<sup>55,74,75</sup> o infiltrativa. Estas alteraciones son más corrientes en casos homozigóticos y mayores de 30 años con actividad  $\alpha$ -galactosidasa A muy baja<sup>79</sup>. También, se pueden hallar leves alteraciones valvulares, como engrosamientos difusos, que originan insuficiencia valvulares ligeras, o moderadas, especialmente, en las válvulas mitral (57%) y aórtica (47%)<sup>79</sup>.

La resonancia magnética nuclear permite el diagnóstico diferencial con la hipertrofia secundaria a una hipertensión, o una miocardiopatía hipertrófica, ya que la intensidad de la señal y los tiempos de relajación, en T2, son superiores en la enfermedad de Fabry, por el acúmulo de lípidos en el miocardio<sup>80</sup>.

## Diagnóstico

La sospecha se levanta por las manifestaciones clínicas generales, como es la presencia de angioqueratomas, acroparestesias, hipo o anhidrosis, opacificaciones corneales, neuropatía dolorosa o el deterioro progresivo de la función renal, además de las manifestaciones cardíacas. La biopsia de tejidos afectados o, en los casos atípicos con afectación exclusivamente cardíaca, la biopsia endomiocárdica, demuestra con microscopía electrónica inclusiones concéntricas lamelares intralisosómicas características. Con inmunofluorescencia se podrán detectar acumulos de trihexosilceramida intracelulares; para su confirmación hay que determinar los niveles de actividad plasmática de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A en los cultivos de fibroblastos de la piel o en los linfocitos de sangre periférica, especialmente, en las variantes atípicas<sup>75</sup>.

## Tratamiento

Debe incluir tanto el tratamiento sintomático como si fuera necesario diálisis, o trasplante cardíaco. Algunos pacientes en insuficiencia cardíaca terminal

han sido trasplantados demostrándose, precozmente, en el seguimiento, las inclusiones intracelulares en el corazón transplantado<sup>76</sup>. La administración intravenosa semanal de  $\alpha$ -galactosidasa A recombinante<sup>81</sup> reduce los niveles de esfingolípidos en plasma, riñón e hígado pero en menor medida en miocardio. Es recomendable el consejo genético.

## MUCOPOLISACARIDOSIS

Es un grupo amplio de enfermedades hereditarias causadas por unas deficiencias enzimáticas lisosomales que actúan en la degradación de las tres clases de mucopolisacáridos: heparansulfato, dermatansulfato y queratansulfato. Se han dividido en 7 tipos (I al VII) según la alteración enzimática responsable. La prevalencia global de todas las mucopolisacardiosis es del 4,5/100.000 nacidos vivos<sup>54</sup>. El fenotipo consiste en rasgos faciales toscos, opacidad corneal, hepatoesplenomegalia, rigidez articular, disostosis múltiple, eliminación urinaria de mucopolisacáridos, lesiones cardíacas, y en algunas presentaciones retraso mental (mucopolisacardiosis IH, II, III y VII).

### Síndrome de Hurler (mucopolisacardiosis IH)

Es una anomalía autosómica recesiva que se localiza en el cromosoma 22. Su prevalencia es de 1,19/100.000 de nacidos vivos y representa el 25% de todas las mucopolisacardiosis<sup>54</sup>. La enzima deficitaria es la  $\alpha$ -iduronidasa, acumulándose en los lisosomas de las células heparansulfato y dermatansulfato. La mortalidad infantil, generalmente en la primera década, obedece a infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas. El daño cardíaco es a varios niveles: 1) depósito intracelular afectando al miocardio, válvulas, arterias coronarias y endocardio; 2) intersticial por histiocitos y fibroblastos cargados de mucopolisacáridos en los lisosomas y 3) proliferación de fibras de colágeno<sup>82</sup>. *Manifestaciones clínicas:* cardiopatía isquémica con infarto de miocardio (fig. 8) en la infancia por proliferación neointimal y lesiones estenóticas coronarias. Insuficiencia valvular, generalmente, mitral y aórtica, miocardiopatía hipertrófica<sup>83,84</sup> y fibroelastosis endocárdica<sup>83</sup> (fig. 9). El trasplante de médula ósea<sup>146</sup> mejora las alteraciones faciales y las organomegalias, incluyendo la hipertrofia ventricular<sup>85</sup>, pero no las lesiones óseas, neurológicas ni oculares; ni tampoco la arteriopatía coronaria al menos a medio plazo. Una variante menos grave es el *Síndrome de Scheie (mucopolisacardiosis IS)* con supervivencia en la edad adulta, sin retraso mental, siendo la estenosis aórtica quirúrgica la lesión más frecuente<sup>86</sup>.

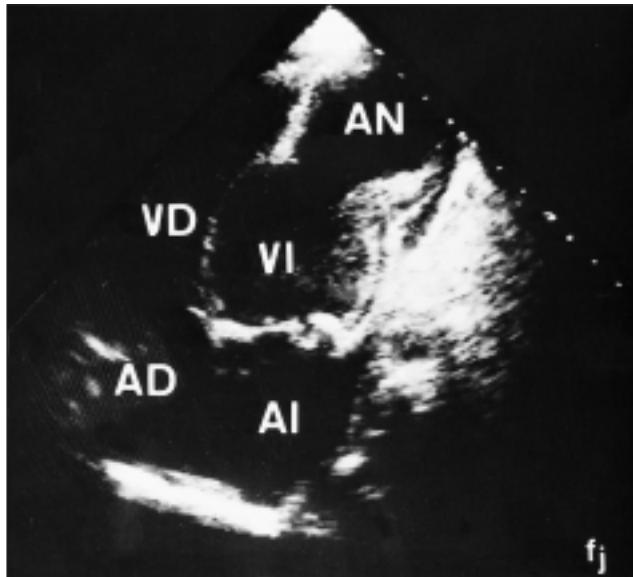


Figura 8.—Ecocardiograma bidimensional, en un plano apical 4 cámaras, de un paciente de 14 años con mucopolisacardiosis. Se aprecia ventrículo izquierdo dilatado con aneurisma apical de gran tamaño y calcificación del anillo mitral. Abreviaturas: AN = aneurisma apical, AI = aurícula izquierda, VI = ventrículo izquierdo, AD = aurícula derecha, VD = ventrículo derecho.



Figura 9.—Radiografía de tórax de un paciente con 14 años y mucopolisacardiosis. Hay una cardiomegalia llamativa e hipertensión pulmonar postcapilar.

### Síndrome de Hunter (mucopolisacardiosis II)

Es una anomalía ligada al cromosoma X con fenotipo similar al síndrome de Hunter, acumulándose heparan y dermatan sulfato por una deficiencia enzimática de la  $\alpha$ -1-4-glucosidasa.

mática de la *iduronato sulfatasa*. La mayoría mueren antes de la tercera década por coronariopatía o miocardiopatía. La prevalencia es del 0,67/100.000 nacidos vivos<sup>54</sup>.

### Síndrome de Maroteaux-Lamy (mucopolisacardiosis VI)

Es una alteración autosómica recesiva por una carencia de la enzima lisosomal, la *arilsulfatasa-β*, acumulándose en los tejidos dermatan sulfato. La forma severa aparece en la infancia y cursa con insuficiencia cardíaca por fibroelastosis endocárdica<sup>87</sup> o disfunción ventricular grave; mientras que, en el adulto, pueden llegar a vivir hasta la séptima década y se manifiesta con estenosis valvulares y anillos valvulares de pequeño diámetro, necesitando sustitución valvular y ampliación del anillo aórtico<sup>88</sup>. En las formas infantiles se ha realizado trasplante de medula ósea con mejoría de la miocardiopatía a medio plazo.

### Síndrome de Sanfilippo, Morquio y Sly (mucopolisacardiosis III, IV y VII)

Cursan con engrosamiento valvular y en raras ocasiones disfunción valvular.

## GLUCOGENOSIS

El glucógeno es un polímero muy ramificado de glucosa. Las anomalías en la estructura se deben a un aumento o disminución de sus ramificaciones. Las enfermedades por depósito de glucógeno afectan a las vías que alteran su almacenamiento y utilización.

### Enfermedad de Pompe (glucogenosis II)

Descrita por primera vez en 1932. Se hereda con carácter autosómico recesivo, acumulándose glucógeno en los lisosomas, por deficiencia enzimática de la  $\alpha$ -1-4-glucosidasa. Afecta a 2/100.000 nacidos y representa el 17% de todas las glucogenosis<sup>54</sup>. El gen responsable se localiza en el cromosoma 17. En los estudios necrópsicos, el corazón tiene un tamaño muy grande por acúmulo masivo de glucógeno en sus paredes y, especialmente, en el septo interventricular reduciendo considerablemente su cavidad, e incluso obstruyendo la salida de ambos ventrículos. El endocardio presenta fibroelastosis secundaria. Los depósitos de glucógeno tienen as-

pecto de «encaje», con la zona central clara llena de glucógeno normal, desplazando y comprimiendo en la periferia a las restantes estructuras celulares.

Los primeros síntomas aparecen en la lactancia, evolucionando rápida y precozmente hacia la muerte en los primeros años de vida por insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria. Cursan, además, con hipotonía, hepatomegalia, macroglosia pero sin hipoglucemia. El ECG tiene voltajes muy elevados en todas las derivaciones con signos de hipertrofia ventricular, menos frecuentes son las ondas Q en precordiales izquierdas y P-R corto. La radiografía de tórax muestra una gran cardiomegalia con hipertensión pulmonar pre y postcapilar. Los hallazgos ecocardiográficos pueden parecerse a una pseudomiocardiopatía hipertrófica<sup>89</sup> con obstrucción subaórtica y subpulmonar, asociada a una fibroelastosis endocárdica y disfunción diastólica. Tanto los hallazgos ecocardiográficos, como los hemodinámicos y angiográficos, pueden ser indistinguibles de una miocardiopatía hipertrofia obstructiva. Las formas juveniles y del adulto, habitualmente, no tienen lesiones cardíacas y sólo presentan debilidad muscular. El diagnóstico se hace por biopsia muscular y/o endomiocárdica, y determinando los niveles de actividad enzimática. Es posible el diagnóstico prenatal con el análisis enzimático del líquido amniótico. El trasplante de médula ósea o la terapia sustitutiva enzimática<sup>4</sup> son eficaces si se realizan precozmente.

### **Enfermedad de Cori-Forbes (glucogenosis III)**

Tiene herencia autosómica recesiva y afecta a 1/100.000 nacidos<sup>54</sup>. Es producida por deficiencia de una enzima desramificador de las cadenas del glucógeno. Existen 3 subtipos, pero sólo aquellos que tiene carencia enzimática en el músculo van a desarrollar síntomas cardiovasculares. La enzima deficitaria más frecuente es la *amilo-1-6-glucosidasa* (glucogenosis IIIa) y representa el 78% de esta alteración, y más rara es la de la *oligo-glucotransferasa* (glucogenosis IIId) que sólo representa un 7%. Sin lesión cardíaca hay un 15% de los pacientes en los que la carencia de la enzima desramificadora es exclusivamente hepática (glucogenosis IIIb)<sup>89</sup>. El glucógeno en el corazón se acumula en el citoplasma y entre las miofibrillas y no en los lisosomas, como en la enfermedad de Pompe, aunque el resultado es similar manifestándose como un miocardiopatía hipertrófica (fig. 10). Los niños tienen un crecimiento retardado y hepatomegalia, necesitando dieta hiperproteica, raramente presentan hipoglucemia y no tienen retraso mental. En la pubertad, que

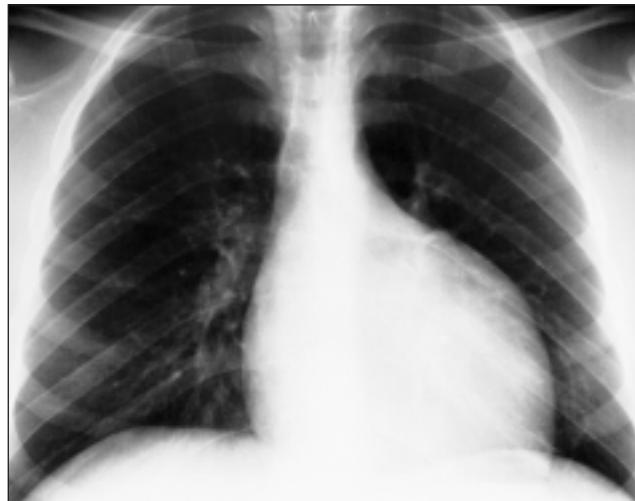


Figura 10.—Radiografía de tórax PA de un paciente de 16 años con glucogenosis tipo III, presenta un aumento, importante, de la silueta cardíaca a expensas del ventrículo izquierdo.

generalmente se retrasa, aumenta considerablemente su talla y desaparece la hepatomegalia pero aparecen síntomas de miopatía. Dos tercios de los pacientes tienen elevada la creatinfosfoquinasa y casi la mitad tienen miopatía y/o cardiopatía demostrada por ecocardiografía (fig. 11) en forma de una miocardiopatía hipertrófica<sup>91</sup>. Menos frecuentemente hay disfunción ventricular y alteraciones segmentarias de la contractilidad con coronarias normales. Las anomalías electrocardiográficas (fig. 12) se pueden encontrar en un 70% de los pacientes<sup>92</sup>, en ocasiones tienen taquicardia ventricular. La biopsia endomiocárdica se hará si aparecen síntomas de miopatía o persiste elevación de creatin fosfoquinasa en adolescentes<sup>92</sup>.

### **Glucogenosis tipo IX**

Afecta exclusivamente al corazón. Se debe a una deficiencia de la *cinasa fosforilasa B del corazón*, acumulándose glucógeno preferentemente en el citoplasma de los miocitos y en menor proporción en el espacio intersticial. El peso del corazón aumenta de una manera desproporcionada por depósito de glucógeno 10 veces superior a lo normal. Produce insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento, falleciendo, los pocos casos descritos, a las pocas semanas de vida. Sólo el trasplante cardíaco resulta útil. Los hallazgos radiológicos muestran cardiomegalia severa, el electrocardiograma es de hipertrofia ventricular severa con P-R corto. La ecocardiografía muestra una miocardiopatía hipertrófica no obstructiva con restricción

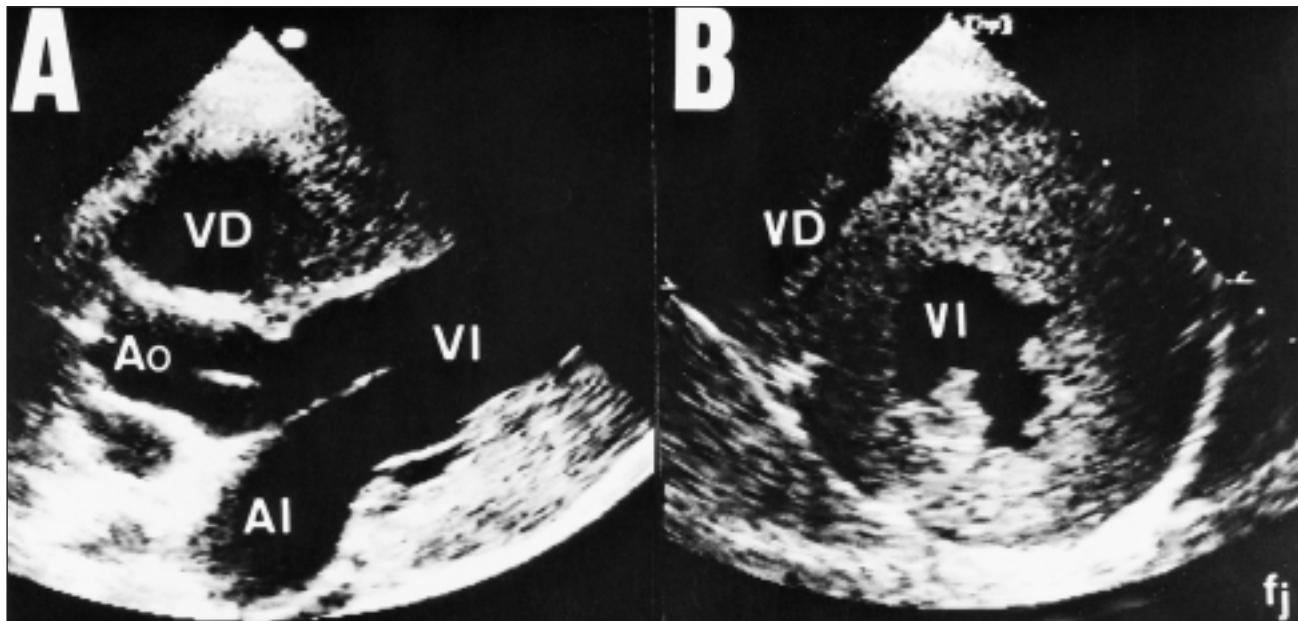


Figura 11.—Ecocardiograma bidimensional, en planos paresternal eje largo (A) y eje corto (B), de un paciente de 16 años con glucogenosis tipo III. Existe hipertrofia severa del ventrículo izquierdo sin anomalías valvulares y función sistólica normal. Abreviaturas: Ao = aorta, AI = aurícula izquierda, VI = ventrículo izquierdo, VD = ventrículo derecho.

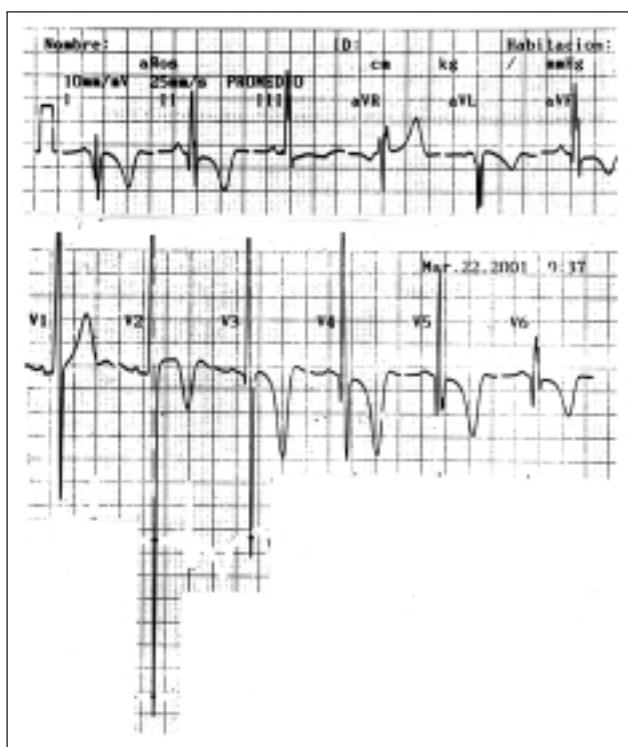


Figura 12.—ECG de 12 derivaciones de un paciente de 16 años con glucogenosis tipo III en ritmo sinusal, con hipertrofia severa biventricular y alteraciones secundarias de la repolarización.

al llenado ventricular; que incluso puede ser descubierta en la ecocardiografía fetal. Sólo la biopsia endomiocárdica puede ser concluyente en este raro error del metabolismo, ya que las biopsias de músculo esquelético o hepáticas son normales<sup>93,94</sup>.

### SÍNDROME DE REFSUM

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se caracteriza por afectación ocular (retinitis pigmentaria u oftalmoplejia progresiva), neurológica (ataxia cerebelosa, polineuropatía) y ocasionalmente lesiones cardíacas. Es producida por una deficiencia de la actividad enzimática de la *fitanato oxidasa* en los peroxisomas<sup>95</sup>, acumulándose ácido fitánico en el plasma y tejidos.

A nivel cardíaco se manifiesta como una miocardiopatía dilatada o hipertrófica con trastornos de conducción o muerte súbita. Generalmente, la presentación cardíaca es más tardía que la oftalmológica o la del sistema nervioso, pero en casos aislados aparece más precozmente<sup>95,96</sup>. La sospecha de esta enfermedad hereditaria debe hacerse por las manifestaciones oculares y nerviosas y confirmarse determinando los niveles de ácido fitánico en plasma, o la actividad enzimática de la *fitanato oxidasa* en cultivos de tejidos. El diagnóstico correcto permite un tratamiento adecuado con modificación dietética y plasmaféresis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology: Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
2. Glerner GG: Amyloid deposits and amyloidosis. The  $\beta$ -fibrilloses. *N Engl J Med* 1980; 302: 1283-92 y 1333-43.
3. Sipe JD, Cohen AS: Amyloidosis. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine 15<sup>a</sup> ed. CD-ROM version 1.0. McGraw-Hill. 2001.
4. Gertz MA, Kyle RA: Primary systemic amyloidosis: a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1505-19.
5. Buxbaum JN, Genega EM, Lazowski P y cols.: Infiltrative nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain cardiomyopathy: an underappreciated manifestation of plasma cell dyscrasias. *Cardiology* 2000; 93: 220-8.
6. Zemer D, Prass M, Sohar E y cols.: Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001-5.
7. Svendsen IH, Steensgaard-Hansen, Nordvåg: A clinical, echocardiographic and genetic characterization of Danish kindred with familial amyloid transthyretin methionine 111 linked cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998; 19: 782-9.
8. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG y cols.: Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113-6.
9. Stangou AJ, Hawkins PN, Heaton ND y cols.: Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy: implications for amyloid fibrillogenesis. *Transplantation* 1998; 66: 229-33.
10. Kyle RA, Spitchell PC, Gertz MA y cols.: The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med* 1996; 101: 395-400.
11. Roberts WC, Shirani J: Comparison of cardiac findings at necropsy in octogenarians, nonagenarians and centenarians. *Am J Cardiol* 1998; 82: 27-31.
12. Lie JT, Hammond PL: Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 552-64.
13. Roberts WC, Waller BF: Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983; 52: 137-46.
14. Ridolfi RN, Bulkeley BH, Hutchins GM: The conduction system in cardiac amyloidosis: clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977; 62: 677-86.
15. Hongo M, Yamamoto H, Kohda T y cols.: Comparison of electrocardiographic findings in patients with AL (Primary) amyloidosis and in familial amyloid polyneuropathy and anginal pain and their relation to histopathologic findings. *Am J Cardiol* 2000; 85: 849-53.
16. Fernández-Yáñez J, Palomo J, Castellano N y cols.: Repercusión cardíaca de la amiloidosis y de la hemocromatosis. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 790-801.
17. Dubrey S, Pollack A, Skinner M y cols.: Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J* 1995; 74: 541-4.
18. Mathew V, Olson LJ, Gertz M y cols.: Symptomatic conduction system disease in cardiaca amyloidosis. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1491-2.
19. Daubert JP, Gaede J, Cohen HJ: A fatal case constrictive pericarditis due to a marked, selective pericardial accumulation of amyloid. *Am J Med* 1993; 94: 335-40.
20. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP: Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol* 1982; 49: 9-13.
21. Siqueira-Filho AG, Cunha CI, Tajik AJ y cols.: M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981; 63: 188-96.
22. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL: Demonstration of restrictive ventricular physiology by doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 757-78.
23. Falk RH, Plehn JF, Deering T y cols.: Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1987; 59: 418-22.
24. Abdalla I, Murray D, Lee JC y cols.: Duration of pulmonar venous atrial reverse flow velocity and mitral inflow A wave: new measure of severity of cardiac amyloidosis. *J Am Soc Echo Cardiogr* 1998; 11: 1125-33.
25. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP y cols.: Prognostic significance of Doppler measure of diastolic function in cardiac amyloidosis: a Doppler echocardiography study. *Circulation* 1991; 83: 808-16.
26. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO y cols.: Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 658-64.
27. Click RL, Olson LJ, Edwards WD y cols.: Echocardiography and systemic diseases. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 201-16.
28. Fournier C, Grimon G, Rinaldi JP y cols.: La scintigraphie myocardique au pyrophosphate technétium dans l'amiose: correlations avec l'échocardiographie doppler cardiaque. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 96: 1009-15.
29. Goldstein SA, Lindsay J, Chandeysson PL y cols.: Usefulness of technetium pyrophosphate scintigraphy in demonstrating cardiac amyloidosis in persons aged 85 years and older. *Am J Cardiol* 1989; 63: 752-3.
30. Celletti F, Fattori R, Napoli G y cols.: Asessement of restrictive cardiomyopathy of amyloid or idiopathic etiology by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 1999; 83: 798-801.
31. Fattori R, Rocchi G, Celletti F y cols.: Contribution of magnetic imaging in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis and symmetrical hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1998; 136: 824-30.
32. Meaney E, Shabetai R, Bhargava V y cols.: Cardiac amyloidosis, constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1976; 38: 547-56.
33. Chew C, Ziady GM, Shon YH y cols.: The functional defect in amyloid heart disease. The «stiff syndrome». *Am J Cardiol* 1975; 36: 438-44.
34. Benotti JR, Grossman W, Cohn P: Clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1980; 61: 1206-12.
35. Gertz M, Grogan M, Kyle RA y cols.: Endomyocardial biopsy-proven light chain amyloidosis (AL) without echocardiographic features of infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 93-5.
36. Arbustini E, Merlini G, Gavazzi A y cols.: Cardiac immunocyte-derived (AL) amyloidosis: an endomyocardial biopsy study in 11 patients. *Am Heart J* 1995; 130: 528-36.
37. Dubrey SW, Burke MM, Khaghani A y cols.: Long term results of heart transplantation in patients with amyloid heart disease. *Heart* 2001; 85: 202-7.
38. Hosenpud JD, De Marco T, Frazier OH y cols.: Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. Follow-up results of a multicenter survey. *Circulation* 1991; 84 (Supl. III) 338-43.
39. Kyle RA; Gertz MA, Greipp PR y cols.: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202-7.
40. Grogan M, Gertz MA, Kyle RA y cols.: Five or more years of survival in patients with primary systemic amyloidosis and

- biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2000; 85: 664.
41. Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-34.
  42. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH: Cardiac sarcoidosis: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978; 58: 1204-11.
  43. Roberts WC, McAllister HA, Ferrans VJ: Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am J Med* 1977; 63: 86-108.
  44. Jain A, Starek PJ, Delany DL: Ventricular tachycardia and ventricular aneurysm due to unrecognized sarcoidosis. *Clin Cardiol* 1990; 13: 738-40.
  45. Wait JL, Movahed A: Anginal chest pain in sarcoidosis. *Thorax* 1989; 44: 391-5.
  46. Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR y cols.: Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 478-82.
  47. Okayama K, Kurata C, Tawarabara K y cols.: Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with  $^{201}\text{thallium}$  and  $^{67}\text{gallium}$  in cardiac sarcoidosis. *Chest* 1995; 107: 330-4.
  48. Chandra M, Silverman ME, Oshinski J y cols.: Diagnosis of cardiac sarcoidosis aided by MRI. *Chest* 1996; 110: 562-5.
  49. Ratner SJ, Fenoglio JJ, Ursel PC: Utility of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Chest* 1986; 90: 528-33.
  50. Uemura A, Morimoto S, Hiramatsu S y cols.: Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999; 138: 299-302.
  51. Shammas RL, Movahed A: Successful treatment of myocardial sarcoidosis with steroids. *Sarcoidosis* 1994; 11: 37-9.
  52. Winter SL, Cohen M, Greenberg S y cols.: Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 937-43.
  53. Oni AA, Hershberger RE, Norman DJ y cols.: Recurrence of sarcoidosis in a cardiac allograft: control with augmented corticosteroids. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 367-9.
  54. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ y cols.: The frequency of lysosomal storage in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-6.
  55. Alizad A, Seward J: Echocardiographic features of genetic diseases: part 2. Storage disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 164-70.
  56. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V y cols.: Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995; 346: 1000-3.
  57. Edwards WD, Hurdey HP, Partin JR: Cardiac involvement by Gaucher's disease documented by right ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1983; 52: 654.
  58. Spada M, Chiappa E, Ponzone A: Cardiac response to enzyme-replacement therapy in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1165-6.
  59. Roberts WC: Cardiac neoplasms, en *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Eric J. Topol (ed). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998; p 971-88.
  60. Lestuzzi C, Biasi S, Nicolosi GL y cols.: Secondary neoplastic infiltration of the myocardium diagnosed by two-dimensional echocardiography in seven cases with anatomic confirmation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 439-45.
  61. Powell LW, Isselbacher KJ: Hemochromatosis. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine* 15<sup>a</sup> ed. CD-ROM version 1.0. McGraw-Hill. 2001.
  62. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D y cols.: Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1985; 318: 1355-62.
  63. Buja LM, Roberts WC: Iron in the heart. *Am J Med* 1971; 51: 209-21.
  64. Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR y cols.: Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 116-20.
  65. Candell-Riera J, Lu L, Seres L y cols.: Cardiac hemochromatosis: beneficial effects of iron removal therapy. An echocardiography study. *Am J Cardiol* 1983; 52: 824-829.
  66. Cecchetti G, Binda A, Piperno P y cols.: Cardiac alterations in 36 consecutive patients with idiopathic haemochromatosis: polygraphic and echocardiographic evaluation. *Eur Heart J* 1991; 12: 224-30.
  67. Barriales V, Simarro C, Suárez E y cols.: Afectación cardiaca restrictiva en un paciente con anemia diseritropoyética y hemochromatosis secundaria. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 618-20.
  68. Cutler DJ, Isner JM, Bracey AW y cols.: Hemochromatosis heart disease: an unemphasized cause of potentially reversible restrictive cardiomyopathy. *Am J Med* 1980; 69: 923-8.
  69. Miller M, Hutchins G: Hemochromatosis, multiorgan hemosiderosis and coronary artery disease. *JAMA* 1994; 272: 231-3.
  70. Olson LJ, Baldus W, Tajik J: Echocardiographic features of idiopathic hemochromatosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 885-9.
  71. Dabestani A, Child J, Henze E y cols.: Primary hemochromatosis: anatomic and physiologic characteristics of the cardiac ventricles and their response to phlebotomy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 153-9.
  72. Waxman S, Eustace S, Hartnell G: Myocardial involvement in primary hemochromatosis demonstrated by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1994; 128: 1047-9.
  73. Pons-Lladó G, Pujadas S, Carreras F y cols.: Evidencia por cardiorresonancia magnética del depósito miocárdico de hierro en pacientes con sobregarga férrica: resultados preliminares. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (Supl. 2): 99.
  74. Fisher EA, Desnick RJ, Gordon RE y cols.: Fabry disease: an unusual cause of severe coronary disease in a young man. *Ann Intern Med* 1992; 117: 221-3.
  75. Nakao S, Takenaka T, Maeda M y cols.: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-93.
  76. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M y cols.: Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol* 1998; 14: 81-4.
  77. Eckart RE, Kinney KG, Belnap CM y cols.: Ventricular fibrillation refractory to automatic internal cardiac defibrillator in Fabry's disease. Review of cardiovascular manifestations. *Cardiology* 2000; 94: 208-12.
  78. Ikari Y, Kuwaku K, Yamaguchi T: Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992; 68: 323-5.
  79. Linhart A, Palecek T, Bultas J y cols.: New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000; 139: 1101-8.
  80. Matsui S, Murakami E, Takekoshi N y cols.: Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging in Fabry's disease. *Am Heart J* 1989; 117: 472-4.
  81. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA y cols.: Enzyme replacement therapy in Fabry's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
  82. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE y cols.: A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry's disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 711-22.
  83. Rentería V, Ferrans V, Roberts W: The heart in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol* 1976; 38: 485-501.
  84. Donaldson MD, Pennock CA, Berry PJ y cols.: Hurler syndrome with cardiomyopathy in infancy. *J Pediatr* 1989; 114: 430-2.

85. Viñalonga X, Sanz N, Balaguer A y cols.: Hypertrophic cardiomyopathy in mucopolysaccharidoses: regression after bone marrow transplantation. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 107-9.
86. Butman S, Karl L, Copelan J: Combined aortic and mitral valve replacement in an adult with Scheie syndrome. *Chest* 1989; 96: 209-10.
87. Miller G, Partridge A: Mucopolysaccharidosis type VI presenting with endocardial fibroelastosis and heart failure. *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 61-2.
88. Tan CT, Schaff HV, Millwer FA y cols.: Valvular heart disease with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation* 1992; 85: 188-95.
89. De Dominicis E, Finochi G, Vincenzi M y cols.: Echocardiographic and pulsed Doppler features in glycogen storage disease type II of the heart (Pompe's disease). *Acta Cardiol* 1991; 46: 107-14.
90. Coleman R, Winter H, Wolf B y cols.: Glycogen storage disease type III (Glycogen debranching enzyme deficiency): correlation of biochemical defects with myopathy and cardiomyopathy. *Ann Inter Med* 1992; 116: 896-900.
91. Labrune P, Huguet P, Odievre M: Cardiomyopathy in Glycogen storage disease type III: clinical and echocardiographic features of 18 patients. *Pediatr Cardiol* 1991; 12: 161-3.
92. Olson L, Reeder G, Noller K: Cardiac involvement in glycogen storage disease type III: morphologic and biochemical characterization with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 980-1.
93. Regalado JJ, Rodríguez MM, Ferrer PL: Infant hypotrophic cardiomyopathy of glycogenosis type IX: isolated cardiac phosphorylase kinase deficiency. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 304-7.
94. Eishi Y, Takemura T, Sone R y cols.: Glycogen storage disease confined to the heart with deficient activity of cardiac phosphorylase kinase: a new type of glycogen storage disease. *Hum Pathol* 1985; 16: 193-7.
95. Singh I, Pahan K, Singh AK, Barbosa E: Refsum disease: a defect in the alpha-oxidation of phytanic acid in peroxisomes. *J Lipid Res* 1993; 34: 1755-64.
96. Millaire A, Warembourg A, Leys D y cols.: La maladie de Refsum. A propos de deux cas révélés par une myocardiopathie. *Ann Cardiol Angeol* 1990; 39: 173-8.

# Valoración del riesgo cardiológico: en cirugía no cardíaca, deportes y profesiones de alto riesgo

J. M. de Alba Montero, C. Tejero Romero y J. García Segovia

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

## VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOLÓGICO EN CIRUGÍA NO CARDIACA

La cirugía no cardíaca se relaciona con una baja mortalidad perioperatoria (0,15-0,30%) y una tasa moderada de complicaciones importantes. Con el envejecimiento de la población, ha aumentado el número de intervenciones quirúrgicas en ancianos que por las patologías asociadas que presentan se asocia a mayor riesgo vital. Además, el acortamiento de las estancias hospitalarias y el aumento de la cirugía ambulatoria, también, conlleva un aumento de las complicaciones peri y postoperatorias.

Las complicaciones cardíacas son la mayor causa de morbi-mortalidad en cirugía no cardíaca, por lo que la valoración cardiovascular se ha convertido en un elemento fundamental en el estudio preoperatorio de los pacientes.

El cálculo del riesgo cardíaco perioperatorio es sólo un aspecto de la evaluación preoperatoria. El cardiólogo consultor debe establecer si existe o no alguna cardiopatía, su severidad y la estabilidad de la situación cardiovascular. En el caso que se objetive alguna patología, se debe estratificar el riesgo quirúrgico, decidir si la operación debe posponerse para una evaluación más detallada y, por último, planificar el estudio y/o el tratamiento preoperatorio con el cirujano y el anestesista, cuando las ventajas de practicarlo superen los riesgos de la operación. Las pruebas preoperatorias tienen el fin de mejorar la información sobre los riesgos y facilitar el manejo intra y postoperatorio. Raramente el intervencionismo cardíaco se necesita para disminuir el riesgo de la cirugía, pero el estudio preoperatorio puede ser la primera oportunidad para evaluar adecuadamente el riesgo cardíaco tanto a corto como a largo plazo.

Las indicaciones de la revascularización coronaria antes de la cirugía no cardíaca no difieren sustancialmente de las de la población general. No obstante, el momento en que se realizan tales procedimientos puede depender de la urgencia del

procedimiento quirúrgico, de la presencia de datos clínicos específicos y del tipo de cirugía. El uso de pruebas invasivas, y no invasivas, debería limitarse a situaciones en las cuales los resultados de las mismas afecten claramente al manejo del paciente. Por último, como sucede en cualquier decisión médica que implica una evaluación de los posibles riesgos y beneficios, debe explicarse claramente al paciente todas las posibilidades, contando en última instancia con su opinión.

The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) han desarrollado unas directrices para la valoración del riesgo perioperatorio estratificando a los pacientes desde el punto de vista clínico en bajo, medio y alto riesgo de complicaciones postoperatorias. Además también tienen en cuenta el tipo y la urgencia de la cirugía no cardíaca permitiendo una utilización razonable de las pruebas preoperatorias<sup>1</sup>. Con el mismo objetivo, recientemente, la Sociedad Española de Cardiología ha publicado unas Guías de práctica clínica en la valoración del riesgo cardíaco preoperatorio<sup>2</sup>.

Todos los pacientes deben ser estratificados según el riesgo cardíaco usando, inicialmente, marcadores clínicos de riesgo cardiovascular, capacidad funcional y el riesgo específico de la cirugía (tabla I). De entrada sabemos que las complicaciones cardíacas son de 2 a 5 veces más frecuentes en cirugía urgente que en cirugía electiva<sup>3</sup>.

Las complicaciones perioperatorias dependen directamente del procedimiento o de la susceptibilidad general del sujeto al propio estrés perioperatorio. La causa de un IAM como complicación de una intervención no cardíaca, probablemente, difiere de un IAM espontáneo, y por lo tanto, también, el manejo. Habitualmente el IAM ocurre a los 2-3 días del postoperatorio, no durante la cirugía cuando se origina el máximo estrés, y suele ir precedido de episodios transitorios de isquemia severa. Existen hipótesis que proponen que el estrés quirúrgico, origina una concentración elevada de catecolaminas y tendencia trombótica, provocando aumento

**Tabla I Índice de riesgo cardíaco perioperatorio**

Factores de riesgo	Criterios	
Cirugía de alto riesgo	Cirugía de aorta, torácica, abdominal	
Cardiopatía isquémica	IAM, angina, ergometría positiva	
Insuficiencia cardíaca	Historia clínica, exploración física, Rx tórax	
Enfermedad cerebrovascular	Ictus, accidente isquémico transitorio	
Diabetes mellitus	Insulindependiente	
Insuficiencia renal	Creatinina > 177 umol/dl	
Capacidad funcional baja	< 4METS	
Número de factores	Proporción de población	Complicaciones cardíacas graves
0	36%	0,4%
1	39%	1,1%
2	18%	4,6%
≥ 3	7%	9,7%

en la demanda de oxígeno miocárdico y del riesgo de ruptura de la placas de ateromas. Por lo tanto, en la actualidad se cree importante controlar la demanda de oxígeno (uso cuidadoso de betabloqueantes antes que una revascularización mecánica) y proteger la vulnerabilidad de la placa de ateroma. Por otra parte, se requiere un control estricto preoperatorio de los factores de riesgo cardiovascular y si es necesario una monitorización hemodinámica perioperatoria, además, de un control meticuloso del dolor.

Los pacientes de alto riesgo, como en el caso de un síndrome coronario agudo, requieren una evaluación y tratamiento previo a una cirugía no cardíaca electiva. Estos síndromes son debidos a una ruptura de placa de ateroma y los pacientes presentan mayor susceptibilidad al estrés, y una mayor tasa de complicaciones. Se considera que la cirugía en los primeros 3 meses después de un IAM tiene un riesgo de muerte o relIAM del 30% que se reduce al 15% a los 3-6 meses y baja al 6% si se espera más de 6 meses. Sin embargo, las mejores técnicas han reducido el riesgo de complicaciones tras un IAM a un 6% cuando se espera 3 meses, y a un 2% cuando se postpone 6 meses<sup>4,5</sup>. Si se precisa cirugía urgente en las primeras 6 semanas, ésta se realizará sin dilación extremando la monitorización intraoperatoria; pudiéndose usar el ecocardiograma transesofágico para valorar la función sistólica global y las alteraciones segmentarias. Las pruebas preoperatorias son raramente necesarias en pacientes sometidos a revascularización coronaria hace menos de 5 años y que permanecen asintomáticos. Además, los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, arritmias sinto-

máticas o valvulopatía severa necesitan una valoración previa a la cirugía dado el alto riesgo de complicaciones asociadas.

Los pacientes de riesgo intermedio (el 25-40% de los valorados) originan más controversia. Generalmente se acepta que las pruebas no invasivas se debe realizar en dichos pacientes que es donde se han demostrado más útiles. Los pacientes de bajo riesgo cardíaco quirúrgico no necesitan valoración cardiológica específica, ni pruebas especializadas.

## VALORACIÓN CLÍNICA

La evaluación clínica básica incluye la realización de una detallada historia clínica, una minuciosa exploración física, un análisis rutinario de sangre y un electrocardiograma (ECG) lo que suele ser suficiente para establecer el riesgo cardíaco.

El índice de riesgo originalmente establecido por Goldman y cols.<sup>6</sup> asignó puntuaciones a variables clínicas y clasificó a los pacientes en cuatro categorías: desde bajo (clase I) a alto riesgo (clase IV), excluyendo inicialmente a los pacientes con cardiopatía isquémica. Posteriormente, Detsky<sup>7</sup> propuso una modificación en la que incluía a los pacientes con angina e IAM y simplificaba a tres los grupos de riesgo, presentando mejor valor predictivo en los pacientes de alto riesgo. Thomas Lee y cols.<sup>8</sup>, a través de un análisis de regresión múltiple, han desarrollado una valoración clínica para estratificar el riesgo cardíaco más sencilla, basada en el tipo de cirugía y los factores de riesgo individuales (tabla I).

Los pacientes programados para cirugía menor no requieren evaluación del riesgo preoperatorio, ya

que la identificación de una cardiopatía no altera el manejo y evolución postoperatoria. Por el contrario, todo paciente cardiópata debe ser evaluado antes de ser sometido a una intervención quirúrgica que conlleve anestesia general o epidural.

El cardiólogo consultor debe definir y clasificar los factores clínicos predictores del riesgo cardiovascular perioperatorio en mayores, intermedios o menores (tabla II), decidir si el riesgo específico de la intervención es alto, intermedio o bajo (tabla III) y determinar la capacidad funcional del paciente. Tras combinar la evaluación del riesgo con el grado funcional, se decidirá si es preciso una exploración no invasiva o una coronariografía.

### Predictores clínicos de riesgo alto

Los predictores clínicos mayores incluyen a pacientes de alto riesgo para someterse a una cirugía no cardíaca: el síndrome coronario agudo como an-

**Tabla III Estratificación del riesgo cardíaco en cirugía no cardíaca**

#### ALTO (riesgo cardíaco > 5%)

- Cirugía mayor de urgencia, sobre todo en ancianos.
- Cirugía de aorta y otras intervenciones vasculares.
- Cirugía vascular periférica.
- Cirugía prolongada complicada con pérdidas importantes de sangre.

#### INTERMEDIO (riesgo cardíaco 1-5%)

- Endarterectomía carotidea.
- Cirugía de cabeza y cuello.
- Cirugía torácica y abdominal.
- Cirugía ortopédica.
- Intervenciones de próstata.

#### BAJO (riesgo cardíaco < 1 %)

- Procedimientos endoscópicos.
- Cirugía menor.
- Cirugía de la mama.
- Cirugía oftalmológica.

**Tabla II Predictores clínicos de riesgo cardíaco**

#### Mayores

Síndromes coronarios agudos:

- IAM reciente con evidencia de isquemia importante, desde el punto de vista clínico, o con pruebas no invasivas.
- Angina inestable o severa (clase canadiense III o IV).

Insuficiencia cardíaca descompensada.

Arritmias significativas:

- Bloqueo AV de alto grado.
- Arritmias ventriculares sintomática en cardiopatía estructural.
- Arritmias supraventriculares con frecuencia ventricular no controlada.

Valvulopatía severa.

#### Intermedios

Angina de pecho ligera (clase canadiense I o II).

IAM previo por su historia médica o Q patológica en el ECG.

Insuficiencia cardíaca previa o compensada.

Diabetes mellitus.

#### Menores

Edad avanzada.

Alteraciones ECG (hipertrofia de ventrículo izdo., bloqueo de rama izda., anomalías del ST y T).

Baja capacidad funcional.

Enfermedad cerebrovascular previa.

HTA no controlada.

gina inestable, angina severa, IAM reciente con evidencia de isquemia residual o una cardiopatía isquémica mal controlada con tratamiento. Estos pacientes son candidatos a cateterismo cardíaco para evaluar la severidad y extensión de la enfermedad coronaria y valorar una futura revascularización. Aquellos pacientes no susceptibles de revascularización coronaria, la intervención puede retrasarse hasta la estabilización de la situación, o anularse, si el riesgo cardíaco supera al de la situación preoperatoria de su enfermedad<sup>1</sup>. En el caso de insuficiencia cardíaca descompensada debe controlarse previamente con ajuste farmacológico y, en caso de que la cirugía no admitiese dilación, debe procederse a la monitorización hemodinámica durante el procedimiento, no habiéndose demostrado que la monitorización de presión de la arteria pulmonar con catéter balón sea superior a la de la presión venosa central aislada<sup>9</sup>. De igual forma en caso de arritmias graves debe procederse a una monitorización continua del electrocardiograma, debiéndose proceder a la cardioversión eléctrica en caso de taquicardias persistentes, con deterioro hemodinámico, o fibrilación ventricular. En el caso de bloqueo AV completo debe insertarse marcapasos transitorio y, una vez pasado el acto quirúrgico, implantarse uno definitivo.

### Predictores clínicos de riesgo intermedio

Estos son la angina leve, insuficiencia cardíaca previa o compensada y/o la diabetes mellitus. Tam-

bién, se incluye en este grupo pacientes tras un IAM en los que no se objetiva isquemia durante la convalecencia, dado que la probabilidad de reIAM es baja. En estos pacientes se ha establecido muy bien el riesgo de complicaciones perioperatorias, y la estratificación se realizará a través de su grado funcional y riesgo específico de la cirugía. La capacidad funcional se calcula normalmente según su equivalente metabólico (METS) a través de una prueba de esfuerzo. Se clasificarán como capacidad funcional excelente cuando presenten > 7 METS, moderada entre 4-7 METS y pobre < 4 METS. Los pacientes con riesgo intermedio y pobre capacidad funcional precisan de la realización de pruebas no invasivas, aunque, probablemente, no sean imprescindibles cuando los procedimientos quirúrgicos sean de bajo riesgo<sup>3</sup>.

### Predictores clínicos de riesgo bajo

Los predictores menores de riesgo incluyen la edad avanzada, EKG anormal, otro ritmo cardíaco que no sea el ritmo sinusal, accidentes cerebrovasculares antiguos e hipertensión arterial no controlada. Estos pacientes, con pobre grado funcional y cirugía de alto riesgo, deberán ser evaluados también con pruebas no invasivas.

### Tipo de cirugía

El riesgo específico de la cirugía no cardíaca depende del tipo de cirugía y del grado de estrés hemodinámico de la misma. Hay ciertas intervenciones que conllevan alteraciones importantes de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial, del volumen intravascular y de la hemoglobina que pueden originar aumento de las complicaciones cardíacas. La cirugía de alto riesgo cardíaco, con más del 5% de IAM y muertes, incluye la cirugía de aorta, prolongada con pérdidas de gran cantidad de sangre y extravasaciones de fluidos de cabeza y cuello, tórax y abdomen. Se considera cirugía de riesgo intermedio aquella que presenta entre 1-5 % de complicaciones y de bajo riesgo la que tiene menos del 1% de complicaciones cardíacas (tabla III)<sup>1</sup>.

Los pacientes que precisan cirugía vascular presentan un aumento de complicaciones cardíacas, siendo estas la causa principal de mortalidad en dichos pacientes. Los factores de riesgo que origina la arteriopatía periférica, son los mismos que originan la cardiopatía isquémica, y la limitación funcional de dichos pacientes no permite evidenciar isquemia miocárdica. Además la cirugía vascular se asocia a importantes fluctuaciones del volumen intravascular, de las presiones de llenado cardíaco, de

### Tabla IV Indicaciones de coronariografía

**CLASE I** (Existen evidencias y acuerdo general sobre el beneficio de su realización):

- Situación de alto riesgo deducida por pruebas no invasivas.
- Angina de pecho refractaria a tratamiento médico
- Angina inestable.
- Pacientes de alto riesgo que van a someterse a una cirugía de alto riesgo, en el que las pruebas no invasivas son contradictorias o no diagnósticas.

**CLASE II** (Existen evidencias y opiniones tanto a favor como en contra de su realización):

- Situación de riesgo intermedio según las pruebas no invasivas.
- Pacientes de bajo riesgo con pruebas no diagnósticas o contradictorias que van a ser sometido a ser sometido a cirugía de alto riesgo.
- Pacientes que van a someterse a cirugía no cardíaca urgente y están convalecientes de un IAM.
- IAM perioperatorio.

la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, además de un aumento de la trombogenicidad<sup>3</sup>. Por lo tanto, en pacientes con riesgo intermedio que sean sometidos a cirugía vascular habrá que realizar pruebas no invasivas.

### PRUEBAS NO INVASIVAS

Aproximadamente el 10% de los pacientes sometidos a una cirugía no cardíaca se consideran de alto riesgo de complicaciones desde el punto de vista clínico, pero tras evaluación con pruebas no invasivas los individuos de riesgo intermedio y cirugía de alto riesgo, en un 10-20% más se reclasifican como de alto riesgo de complicaciones cardíacas (fig. 1). Las pruebas no invasivas se recomiendan sobre todo en pacientes con riesgo intermedio, con capacidad funcional pobre o desconocida programados para intervenciones quirúrgicas de alto riesgo.

Las pruebas no invasivas disponibles incluyen: 1) valoración de la función ventricular izquierda en reposo; 2) monitorización electrocardiográfica ambulatoria; 3) prueba de esfuerzo; y 4) pruebas de estrés farmacológico con imágenes de perfusión miocárdica, y 5) ecocardiograma de esfuerzo o con dobutamina. La elección de la exploración debe individualizarse para cada paciente teniendo en cuenta la situación clínica, además de los medios del hospital y la experiencia de cada servicio. En general y aunque estas pruebas han demostrado su coste-eficiencia en los pacientes con dolor torácico, no hay evi-

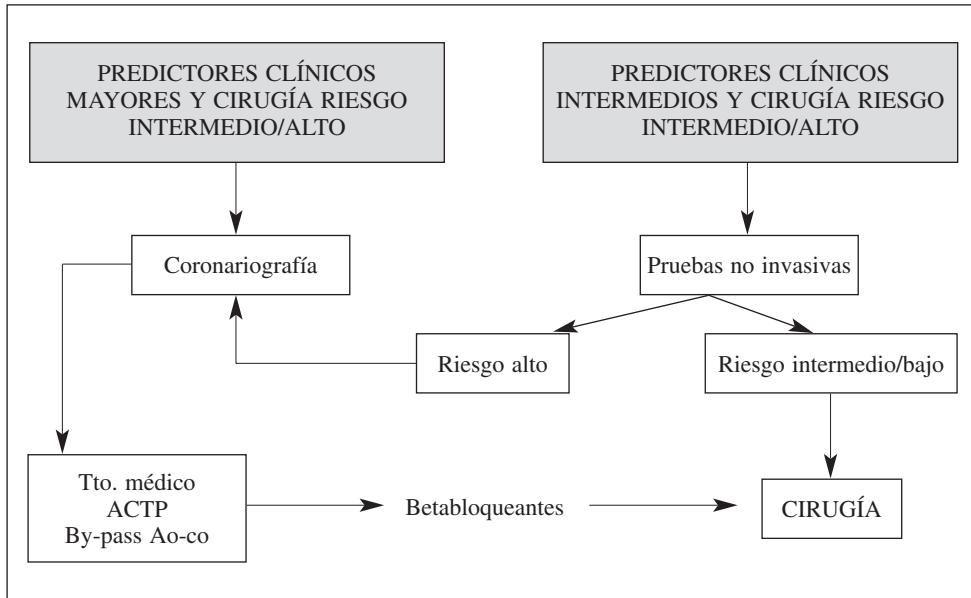


Figura 1.—Algoritmo del riesgo quirúrgico.

dencia que el uso rutinario de éstas disminuyan las complicaciones cardíacas en el peri y postoperatorio.

### Función ventricular en reposo

Ésta puede evaluarse mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica. Los pacientes con fracción de eyección por debajo de 35% tienen mayor riesgo de complicaciones aumentando la frecuencia de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio<sup>10</sup>. La valoración de la función ventricular debe determinarse, preoperatoriamente, en los pacientes con insuficiencia cardíaca reciente o mal controlada.

### Monitorización electrocardiográfica ambulante

Puede identificar a los pacientes de alto riesgo de complicaciones isquémicas perioperatorias. Sin embargo, como ha demostrado el mayor estudio prospectivo, no se ha demostrado ningún beneficio en su uso como screening<sup>11</sup>. En el caso de pacientes con arritmias nos permite valorar el grado de control de las mismas.

### Prueba de esfuerzo

Es fácilmente disponible y es barata. La especificidad media para detectar enfermedad coronaria es

del 77% y la sensibilidad media es 68%, aumentando al 81% cuando existe enfermedad multivaso y alcanzando el 86% cuando existe enfermedad de tres vasos<sup>12,13</sup>. Se ha demostrado que la mortalidad anual es > 5%/año en los pacientes que presentan isquemia en la primera etapa del protocolo de Bruce, mientras que la mortalidad anual es < 1% durante los siguientes 4 años en los que superan los 9 minutos<sup>14,15</sup>. El valor predictivo negativo de una ergometría adecuada es del 93% en población general programada para cirugía no cardíaca<sup>16</sup> y cirugía vascular<sup>17</sup>. La prueba de esfuerzo permite identificar no sólo isquemia miocárdica, sino también evaluar la capacidad funcional e identificar las arritmias cardíacas con el esfuerzo. En los pacientes con alteraciones del ECG a cargas bajas (menos de 4 METS o menos 100 latidos/minutos) existe mayor riesgo de episodios cardíacos perioperatorios y a largo plazo. Desgraciadamente, entre 30-70% de los pacientes con enfermedad vascular periférica, bien por la presencia de claudicación intermitente, o bien por no alcanzar frecuencias cardíacas adecuadas, la ergometría estándar no es útil<sup>17</sup>.

### Pruebas de estrés farmacológico

En pacientes que no pueden hacer ejercicio físico. El ecocardiograma con dobutamina y el Talio o MIBI-dipiridamol con gammagrafía con técnica SPECT son las pruebas de estrés farmacológico que más se utilizan. El MIBI-dipiridamol presenta una alta sensi-

bilidad y especificidad como predictor de riesgo del IAM o muerte después de una cirugía no cardíaca. El valor predictivo negativo es del 95%<sup>18,19</sup> pero el valor predictivo positivo es bajo. El ecocardiograma con dobutamina tiene un valor predictivo similar al del Talio-dipiridamol<sup>20,21</sup>. El eco-dobutamina es útil para valorar tanto el riesgo cardíaco tardío como el riesgo perioperatorio de candidatos a cirugía vascular. La identificación preoperatoria de paciente de alto riesgo con estas técnicas permite plantear una estrategia intervencionista con el fin de reducir la incidencia de eventos cardíacos durante la cirugía vascular. El ecocardiograma con dobutamina está contraindicado en pacientes con taquiarritmias, hipertensión arterial o hipotensión arterial severa. Las características pronósticas más importantes son la determinación de la función ventricular izquierda en reposo y la extensión de la isquemia inducida por esfuerzo<sup>22</sup>.

## PRUEBAS INVASIVAS

Las indicaciones de coronariografía preoperatoria son similares a las de la población general. Está indicada si se sospecha enfermedad de tronco o de 3 vasos, síndrome coronario agudo o angor estable grado III o IV. Los pacientes asintomáticos pero de alto riesgo por pruebas no invasivas también precisan estudio coronariográfico, sin embargo, cuando los predictores clínicos sean de bajo riesgo no deben realizarse ninguna prueba. A pesar de la utilidad de la coronariografía no está descrita su valor como predictor de riesgo preoperatorio (tabla IV).

## TRATAMIENTO PREOPERATORIO

El uso de betabloqueantes ha mostrado que mejora la evolución de pacientes que se someten a una cirugía no cardíaca. Pequeños estudios randomizados que han reducido la isquemia perioperatoria sugieren una reducción de la incidencia de IAM. Mangano y cols.<sup>23</sup> en un estudio randomizado evaluaron el efecto cardioprotector de los betabloqueantes en pacientes con cirugía no cardíaca. En los 2 años posteriores los tratados con atenolol presentaron una incidencia de muerte global más baja que los tratados con placebo. El betablockeo con bisoprolol reduce la incidencia perioperatoria de morbilidad y mortalidad cardíaca en pacientes tratados con cirugía vascular mayor. Poldermans y cols.<sup>24</sup> en un estudio randomizado con 266 pacientes de alto riesgo, programados para cirugía vascular, los que recibieron bisoprolol tuvieron un índice de complicaciones del 3,4%, frente al 28% de los pacientes sin betablockante. Así pues la reducción de la isquemia

miocárdica perioperatoria con betabloqueantes disminuye las complicaciones cardíacas en pacientes de riesgo alto e intermedio tratados con cirugía no cardíaca, siempre que no haya contraindicación absoluta para su uso. El mecanismo por el cual el betablockeo ejerce su efecto protector probablemente es multifactorial incluyendo propiedades antiisquémicas, antiarrítmicas, sobre el sistema renina-angiotensina, además de inducir un aumento del factor natriurético cerebral y auricular.

No hay estudios controlados que valoran el beneficio global de la revascularización coronaria para disminuir el riesgo cardíaco preoperatorio de una cirugía no cardíaca. Sin embargo, los pacientes que presentan una revascularización exitosa presentan una mortalidad perioperatoria baja, similar a los pacientes sin cardiopatía isquémica<sup>25</sup>. Dado que el riesgo de by-pass aorto-coronario, normalmente, excede al riesgo de la cirugía no cardíaca, esta técnica raramente se justifica para disminuir el riesgo de la cirugía no cardíaca. Tras valorar la urgencia relativa de los problemas no cardíacos y la situación cardiológica, el by-pass debería ser considerado en la enfermedad severa de tronco, enfermedad de 3 vasos con disfunción ventricular izquierda severa, enfermedad de 2 vasos con afectación de la arteria descendente anterior proximal y la isquemia intratable a pesar de la terapia antianginosa.

La angioplastia coronaria profiláctica para disminuir el riesgo perioperatorio está justificada sólo cuando la isquemia preoperatoria es severa y/o no se controle adecuadamente con la terapia médica. El impacto de la angioplastia en las complicaciones de la cirugía no cardíaca está menos estudiado que el de la revascularización quirúrgica; aunque algunos estudios han encontrado una baja morbilidad otros consideran que no mejora el pronóstico<sup>25-27</sup> al no proteger de ruptura de la placa de ateroma a lo largo de todo el trayecto de la arteria coronaria. La colocación de stent es cada vez más común y disminuye la necesidad de bypass aorto-coronario de urgencia, mejorando de forma inmediata la lesión y reduciendo el riesgo de reestenosis. La utilización de la asociación de ácido acetilsalicílico (AAS) y ticlopidina para prevenir la trombosis del stent, aumenta el riesgo hemorrágico durante la intervención quirúrgica, pero si se retiran precozmente se corre el riesgo de trombosis coronaria. El uso de AAS sin ticlopidina aumenta cinco veces el riesgo de trombosis del stent. Por lo tanto, tras la implantación de un stent se debe posponer la intervención quirúrgica unas semanas, mejor un mes, mientras dure el tratamiento con ambos antiagregante. Si la cirugía es preferente se realizará una angioplastia sin stent<sup>28</sup> y evitaremos así la utilización conjunta de AAS y ticlopidina.

## TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

En el transcurso de las primeras 48 horas del postoperatorio es cuando se presentan las tres complicaciones cardiovasculares más frecuentes: isquemia miocárdica, arritmias e insuficiencia cardíaca. La isquemia casi siempre es silenciosa, sólo evidente en el ECG, o, si hay IAM, mediante cuantificación seriada de enzimas. La detección de daño miocárdico se complica por la alta prevalencia de anomalías electrocardiográficas y los numerosos falsos positivos de la CPK-MB. Actualmente, hay nuevos marcadores enzimáticos de daño miocárdico, como la Tropionina T o I, que pueden facilitar el diagnóstico e identificar los pacientes de alto riesgo de complicaciones cardíacas durante los siguientes seis meses desde la cirugía<sup>29</sup>. En los casos de riesgo alto o intermedio debe realizarse ECG diario, y cuantificación de enzimas dos veces al día durante las primeras 72 horas. La estrategia de reducción del riesgo cardíaco tardío incluye revascularización miocárdica, bloqueo beta-adrenérgico perioperatorio y administración a largo plazo de betabloqueantes.

Las arritmias que aparecen en el postoperatorio inmediato son autolimitadas y muestran, habitualmente una relación con factores reversibles como dolor, desequilibrio hidro-electrolíticos, alteraciones metabólicas, hipoxemia o fiebre. Por lo tanto, controlando estos factores se evitarán y/o desaparecerán las arritmias.

La congestión pulmonar postoperatoria ocurre como resultado de una excesiva administración de volumen tanto en corazones normales como, especialmente, en los que tienen disfunción sistólica o diastólica, hipertensión arterial o isquemia miocárdica perioperatoria. En casos especialmente graves hay que tenerlo presente en el manejo postoperatorio pudiendo necesitar monitorización hemodinámica durante la cirugía.

## SITUACIONES ESPECÍFICAS PERIOPERATORIAS

### Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva se asocia a mayor riesgo de morbi-mortalidad postoperatoria<sup>6</sup>. Una historia clínica cuidadosa y una exploración física pueden detectar insuficiencia cardíaca no sospechada. Cuando la insuficiencia cardíaca sea identificada se debe realizar un ecocardiograma con objeto de aclarar su etiología y porque la disfunción sistólica y diastólica tienen diferente importancia pronóstica. Además los hallazgos ayudan a optimizar el tratamiento perioperatorio. La ecocardiografía transesofágica puede ser de gran ayuda en pacientes con inestabilidad hemodinámica durante la intervención. La evolución

anestésica y quirúrgica está mucho más relacionada con el grado de estabilidad de la cardiopatía en el momento de la intervención que con su severidad o con el grado de disfunción ventricular. Pero aunque la compensación de la insuficiencia cardíaca preoperatoria es importante, una excesiva depleción de volumen, unida a un efecto vasodilatador periférico que se origina durante la anestesia, puede conducir a situaciones de hipotensión arterial severa. La edad avanzada es otro factor predisponente de insuficiencia cardíaca. Algunos agentes anestésicos, también deprimen la función ventricular, y junto con una sueroterapia inadecuada durante la intervención conducirían a un edema agudo de pulmón intraoperatorio.

### Hipertensión arterial

No es un factor de riesgo independiente de complicaciones perioperatoria<sup>6</sup>. La hipertensión arterial severa (presión diastólica mayor 110 mmHg) se debe controlar antes de la cirugía electiva con tratamiento oral o intravenoso dependiendo de la urgencia de la cirugía. También, hay que tener presente que los pacientes con hipertensión preoperatoria tienen mayor probabilidad de desarrollar hipotensión arterial intraoperatoria, probablemente debido a una disminución del volumen intravascular.

### Valvulopatías

La estenosis aórtica severa sintomática y la estenosis mitral severa deben ser siempre corregidas antes de cualquier cirugía mayor reglada<sup>1,2</sup>. En algunas situaciones cuando esté contraindicado la sustitución valvular, podría plantearse la valvuloplastía percutánea. La insuficiencia aórtica importante necesita ser identificada, no sólo para realizar profilaxis antibiótica, sino también para un adecuado manejo del volumen y una reducción de las resistencias periféricas. La insuficiencia mitral severa se maneja de manera similar a la insuficiencia aórtica. Dichos pacientes se benefician de la monitorización con catéter Swan-Ganz, de la reducción de la postcarga y de la utilización del ecocardiograma transesofágico durante el acto quirúrgico. También, hay que tener en cuenta que no toleran la bradicardia porque origina el aumento del período diastólico y con ello el volumen regurgitante.

### Arritmias y trastornos de conducción

Los trastornos de conducción cuando no se asocian cardiopatía estructural no son predictivos de complicaciones, sin embargo sí hay cardiopatía suelen ser considerados como marcador de riesgo. El

tratamiento de las arritmias sólo está justificado si son sintomáticas. La rápida respuesta a la administración intravenosa de lidocaína u otros antiarrítmicos hace innecesaria la adopción de medidas profilácticas en la mayoría de las arritmias. Tampoco es necesaria la implantación de marcapasos transitorio profiláctico salvo en aquellos casos que exista indicación de estimulación definitiva<sup>2</sup>.

### Miocardiopatía Hipertrófica

La cirugía puede realizarse con riesgo bajo, siempre que no haya maniobras que disminuya el retorno venoso, o el volumen intravascular o aumente la contractilidad ventricular. La anestesia epidural en dichos pacientes reduce las resistencias periféricas y aumenta el estasis venoso, y por lo tanto, es preferible la anestesia general<sup>2,31</sup>.

### Conclusiones

La valoración y el tratamiento preoperatorio requiere una adecuada colaboración entre el anestesista, el cirujano y el cardiólogo consultor, además de una monitorización cardiológica adecuada intra y postoperatoria para disminuir las complicaciones cardíacas. En general, las indicaciones de las pruebas cardiológicas y el tratamiento es similar a las establecidas en situaciones no quirúrgicas, pero su elección, y, el momento de su realización, depende de las características del paciente, del tipo de cirugía y de la situación clínica. Es necesario definir el papel de las pruebas invasivas y no invasivas en términos de eficacia y coste-efectividad y limitar su utilización a situaciones en las cuales los resultados de las mismas modifiquen claramente al manejo del paciente<sup>32</sup>.

A pesar de los avances en el manejo de los pacientes perioperatorios, continua constituyendo un reto identificar los pacientes de alto riesgo de complicaciones antes de la cirugía no cardíaca, representando a menudo la primera oportunidad de recibir una valoración apropiada del riesgo cardíaco a corto y largo plazo. La estratificación del riesgo cardíaco requiere sólo un conocimiento de los riesgos asociados a la intervención y una sencilla valoración clínica.

## VALORACIÓN CARDIOLÓGICA EN DEPORTES Y PROFESIONES DE ALTO RIESGO

### Valoración cardiológica en deportistas

El corazón es probablemente el órgano que soporta mayor sobrecarga durante la práctica del ejer-

cicio físico, sufriendo notables modificaciones. Los efectos del entrenamiento sobre el corazón son la bradicardia en reposo, la menor frecuencia cardíaca para un esfuerzo submáximo y el aumento del tamaño de las cavidades. La actividad física produce un aumento en las necesidades de oxígeno y de la actividad simpática que puede originar la aparición de complicaciones cardíacas como espasmo coronario o arritmias. La incidencia anual de muerte súbita es 2-7/100.000 en individuos menores de 30 años, de los cuales 8% se relacionan con el ejercicio. En individuos mayores de 30 años, la incidencia de muerte súbita es 50-60/100.000, asociándose el 2-3% con el ejercicio.

Una persona sana y con un entrenamiento adecuado puede realizar cualquier deporte, pero la experiencia ha comprobado que determinadas enfermedades cardiológicas desapercibidas en deportistas pueden originar consecuencias desastrosas, durante el ejercicio físico, por lo que se deberá realizar un despistaje de dichas cardiopatías a toda persona que va a realizar un deporte.

El reconocimiento cardiológico deportivo, realizado antes de iniciar un programa de actividad física, tiene como objetivo descubrir cualquier cardiopatía que pueda constituir un riesgo vital para el deportista o sus compañeros, determinar las situaciones patológicas que representan una contraindicación médica para la práctica de actividad física, conocer la tolerancia del individuo al esfuerzo que va a realizar y su grado de adaptación al mismo. The American Heart Association establece la necesidad de realizar un estudio de despistaje de enfermedad cardiovascular a los participantes en deportes de competición. Dicho estudio incluye la historia personal y familiar y una exploración física diseñada para identificar las lesiones cardiovasculares que pueden provocar muerte súbita o progresión de la enfermedad<sup>33</sup>.

La mayoría de las muertes súbitas no mostraron síntomas de enfermedad cardiovascular durante su vida, y el colapso, generalmente, se relaciona con el ejercicio: durante el entrenamiento o por participar en competición. Una serie de enfermedades cardiovasculares pueden originar muertes súbitas inesperadas en deportistas jóvenes. Las causas más comunes son la miocardiopatía hipertrófica (35%) y las anomalías congénitas en las arterias coronarias (19%); otras enfermedades como el síndrome de Marfan, la estenosis valvular aórtica, miocarditis viral, displasia de ventrículo derecho, trayecto intramocárdico de la arteria descendente anterior, síndrome de QT largo y síndrome de Brugada son menos frecuentes. El prolapsio mitral, aunque es relativamente frecuente, es una causa rara de muerte súbita (fig. 2)<sup>34,35,37</sup>. La identificación de estos individuos permite una terapia adecuada, que incluye el

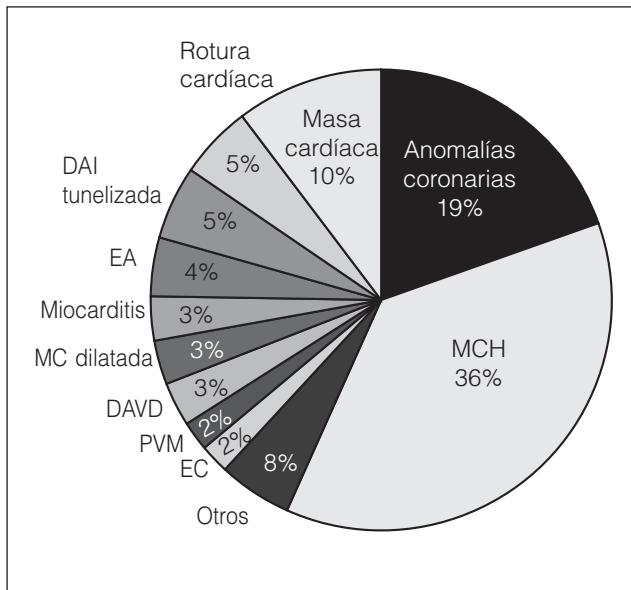


Figura 2.—Causas de muerte súbita de origen cardíaco en deportistas jóvenes (menores de 35 años). Ao: Aorta; DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho; DAI: descendente anterior izquierda; EA: estenosis aórtica; PVM: prolapsio de la válvula mitral; EC: enfermedad coronaria; MCH: miocardiopatía hipertrófica<sup>32</sup>.

cese de la participación en actividades deportistas del atleta y evitar los riesgos potenciales típicos del tipo de vida de la alta competición atlética. Ocasionalmente, los atletas que mueren súbitamente no muestran evidencia de cardiopatía estructural, y se especula a veces con etiologías como un espasmo coronario producido por el ejercicio, arritmias primarias o alteraciones del sistema de conducción.

En la actualidad no se puede utilizar toda la batería de pruebas de valoración cardiovascular disponibles a toda la población deportiva de forma sistemática, por su alto coste y la baja prevalencia de cardiopatía en esta población. La exploración cardiovascular se debe realizar de forma individualizada, teniendo en cuenta la edad del deportista, los antecedentes familiares, la presencia o no de síntomas o signos de cardiopatía y el tipo e intensidad de entrenamiento realizado<sup>37</sup>.

La principal causa de muerte súbita en deportistas menores de 35 años es la miocardiopatía hipertrófica, generalmente del grupo no obstrutivo (afecta al 0,2% de la población general)<sup>38</sup>. La valoración cardiovascular debería constar de: anamnesis y exploración física, radiografía de tórax y electrocardiograma. Si tras estas pruebas existe sospecha de cardiopatía se completará el estudio con las pruebas

que se consideren necesarias. En atletas de alto rendimiento, que están sometidos a cargas de trabajo muy importantes, sería recomendable la práctica de una prueba de esfuerzo, y también un ecocardiograma en el despistaje de enfermedad cardiovascular.

En deportistas mayores de 35 años la enfermedad coronaria y sólo en raras ocasiones las enfermedades congénitas son la principal causa de muerte, por lo tanto, además de la anamnesis, exploración física, radiografía de tórax y electrocardiograma, es necesario realizar una prueba de esfuerzo si existe algún factor de riesgo. La arteriosclerosis coronaria se identifica a menudo antes de la muerte en paciente con muerte súbita relacionada con el ejercicio que con frecuencia presentan factores de riesgo coronario. Una consideración especial requieren las actividades subacuáticas que conllevan importantes riesgos desde el punto de vista cardiovascular dado que la hipoxia, los cambios importantes de precarga y postcarga, los descensos bruscos de temperatura y los reflejos cardiovasculares pueden repercutir muy significativamente en la función mecánica y el ritmo cardíaco<sup>39</sup>.

### Valoración cardiológica en profesiones de alto riesgo

En determinadas profesiones la pérdida súbita de la capacidad funcional y, especialmente, de la pérdida de conciencia puede tener graves consecuencias. Por ello, se plantea excluir de la actividad laboral a todo sujetos con riesgo significativo de incapacidad súbita grave que pueda afectar a su seguridad o a la de otras personas. En el caso de conducción de vehículos terrestres y aeronaves, las consecuencias potenciales afectan a los pasajeros de los vehículos, por eso, las normas son muy estrictas a la hora de habilitar a un conductor y/o piloto<sup>39,40</sup>. La concesión de licencia de vuelo para un piloto comercial o, un permiso de conducción para un camión o un autobús, es un proceso difícil y con un alto nivel de responsabilidad. La denegación injustificada puede producir daños personales y sociales de importancia a los afectados. Para evitar estos problemas se precisan pruebas de alto poder resolutivo y valor pronóstico como la coronariografía o el estudio electrofisiológico, aunque la historia clínica siempre será fundamental para juzgar el nivel de incapacidad potencialmente resultante.

### El pilotaje de aeronaves

Los pilotos de aviones serán excluidos de su trabajo cuando presenten extrasistolia ventricular com-

pleja o taquicardia ventricular no sostenida en el EKG o en el Holter, prótesis valvular mecánica, accidente cerebrovascular transitorio, diabetes mellitus tratada con antidiabéticos orales o insulina o tomen anticoagulantes. Además la concesión de la licencia exige que el candidato tenga una fracción de eyeción mayor del 50% sin alteraciones segmentarias y sea capaz de alcanzar el estadio IV de Bruce sin isquemia miocárdica. A cualquier edad la acumulación de factores de riesgo aumenta la probabilidad de muerte o incapacidad por problemas cardiovasculares, por ello es importante en este grupo un control estricto de los factores de riesgo coronario. Los pacientes con cardiopatía isquémica y que presenten buena función sistólica, con estenosis coronaria menor del 30% y sin isquemia miocárdica, pueden volver a pilotar, también los pacientes con by-pass aorto-coronario que se encuentren asintomáticos tras unos meses. Las arritmias ventriculares y las supraventriculares rápidas suelen ser incompatible con el pilotaje, además de los síndromes de preexcitación. Los pacientes con desfibriladores automáticos implantables y con marcapasos también presentan contraindicación para pilotar<sup>41</sup>.

### **La conducción de vehículos terrestres**

Es evidente que las consecuencias potenciales de accidentes de tráfico son distintas en función de si está implicado un vehículo ligero o pesado, o si el afectado es un particular o un profesional por la gran diferencia de horas que emplean en la conducción. Por ello, la Administración exige diversos permisos de conducción dependiendo de las características de los vehículos y de la actividad a la que se va a dedicar. La historia de síncope o presíncope asociado a arritmias es el factor más significativo como predictor de incapacidad. Los pacientes con marcapasos definitivos no presentan restricciones a la conducción particular, la única consideración es esperar una semana antes de conducir los vehículos particulares y cuatro semanas los vehículos comerciales. Los pacientes portadores de desfibriladores automáticos implantables precisan 6 meses de ausencia de descargas para conducir vehículos particulares y presentan contraindicación en la conducción comercial<sup>42</sup>.

### **VALORACIÓN DEL RIESGO DEL PACIENTE CARDIÓPATA**

Los cardiópatas a lo largo de su evolución desarrollan una disminución de la capacidad funcional debida a la disminución del gasto cardíaco que es incapaz de incrementarse adecuadamente durante

la actividad física. Por este motivo, cuando vayan a realizar cualquier tipo de actividad física o deportiva programada es recomendable, previamente, un reconocimiento completo cardiológico. Fundamentalmente, se valorarán los síntomas relacionados con el esfuerzo, la existencia de arritmias y su comportamiento con el esfuerzo; con el objetivo de establecer la severidad de la enfermedad, determinar la tolerancia al ejercicio y recomendar programas de actividad física adecuados.

La actividad física en individuos con cardiopatía merece un tratamiento especial debido a que, generalmente, los pacientes por propia iniciativa o bajo consejo médico, realizan una actividad física muy limitada pese a que no existen indicaciones en este sentido. Un nivel insuficiente de actividad física produce sensación de incapacidad y no tiene una justificación terapéutica objetiva, puesto que ejercicios supervisados promueven efectos beneficiosos sobre la propia enfermedad.

### **Cardiopatía isquémica**

La actividad física en la fase precoz de un episodio de IAM constituye una de las innovaciones más relevantes que se han establecido en el seguimiento de estos pacientes. Los programas rehabilitación física en pacientes postinfarto, by-pass aorto-coronario o postangioplastia coronaria tienen un doble objetivo. En primer lugar, conseguir la más rápida recuperación física y psicológica para las actividades de la vida diaria y, en segundo lugar, la modificación y control de los factores de riesgo cardiovasculares.

La prueba de esfuerzo es la exploración indispensable que debe realizarse antes de iniciar un programa de entrenamiento. Los pacientes de alto riesgo de complicaciones, con necesidad de rehabilitación vigilada, presentan disfunción severa del ventrículo izquierdo y capacidad física por debajo de 6 METS. El entrenamiento a bajo nivel de esfuerzo incrementa la adaptación metabólica al esfuerzo de estos pacientes, y por lo tanto, mejora la capacidad de ejercicio aunque no se modifique la función cardíaca<sup>42</sup>.

### **Valvulopatías**

Los pacientes con estenosis mitral ligera, asintomáticos y en ritmo sinusal pueden realizar actividades deportivas sin limitaciones. Los pacientes con estenosis mitral moderada y en fibrilación auricular pueden practicar deportes de baja intensidad de trabajo. Los pacientes con estenosis mitral severa y ECG en fibrilación auricular pueden practicar actividad física muy limitada y habrá que plantear la val-

vuloplastia, comisurotomía o sustitución valvular antes de aconsejarle actividad física. La presencia de una insuficiencia mitral significativa, aún en ausencia de sintomatología, aconseja que se efectúe una valoración funcional y un estudio ecocardiográfico con el fin de valorar la función ventricular y controlar la evolución natural de la valvulopatía. En pacientes asintomáticos, en ritmo sinusal y ventrículo izquierdo de tamaño normal puede aconsejarse actividad deportiva sin limitaciones. Los pacientes asintomáticos, en ritmo sinusal y ventrículo izquierdo ligeramente dilatado pero con función normal pueden practicar deportes de baja intensidad. Los pacientes sintomáticos o asintomáticos, con disfunción ventricular izquierda ligera pueden realizar actividades de bajo nivel: paseo, bicicleta estática con cargas de trabajo ligeras. La comisurotomía o valvuloplastia mitral que originan insuficiencia mitral ligera permite practicar programas de ejercicio similares a la insuficiencia mitral. Los portadores de prótesis mitral que no reciben tratamiento anticoagulante pueden realizar deportes de baja intensidad de trabajo y, en casos especiales, deportes con trabajo dinámico de moderada intensidad. Los pacientes que reciben anticoagulantes no deben realizar deportes de contacto físico ni participar en ningún deporte a nivel competitivo<sup>43</sup>.

En presencia de estenosis aórtica severa existe riesgo de muerte súbita durante el ejercicio, no obstante, esta posibilidad es muy poco frecuente en casos de estenosis aórticas leves o moderadas. Los pacientes con estenosis aórtica ligera y gradiente inferior a 30 mmHg pueden realizar deportes sin limitaciones. Aquellos con estenosis aórtica leve o moderada, asintomáticos y ECG en ritmo sinusal pueden participar en deportes de baja/moderada intensidad de trabajo. Los pacientes asintomáticos, con signos de crecimiento ventricular izquierdo en el ECG, extrasistolia ventricular o arritmias supraventriculares pueden realizar deportes con bajo nivel de esfuerzo exclusivamente. Los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática o moderada sintomática no deben realizar deportes competitivos. En pacientes con insuficiencia aórtica moderada se aconseja actividad física de baja intensidad de trabajo dinámico. Los pacientes con insuficiencia aórtica severa y ventrículo izquierdo dilatado no deben practicar ningún tipo de actividad deportiva competitiva, aunque sí pueden realizar actividad física de bajo nivel de esfuerzo si todavía están asintomáticos.

## Arritmias

Las arritmias se consideran benignas cuando no presentan un substrato arritmogénico, no tienen consecuencias hemodinámicas y si aparecen durante la

actividad deportiva no constituyen un riesgo vital para el deportista, como ocurre con la extrasistolia ventricular que desaparece o no aumenta con el ejercicio. Las arritmias parafisiológicas son las arritmias hipoactivas típicas del deportista como bradicardia sinusal, marcapasos errante, bloqueo AV de 2º grado tipo Mobitz I y ritmos de la unión que indican predominio vagal durante el reposo y desaparecen con el esfuerzo, la actividad física y las emociones.

Las arritmias se consideran de mal pronóstico cuando tienen graves consecuencias hemodinámicas durante la actividad física, poniendo en riesgo la vida del deportista. Este tipo de arritmias suelen ser indicativas de cardiopatía arritmogéna y/o cardiopatía estructural. Las arritmias supraventriculares, como la taquicardia supraventricular paroxística, con crisis en relación con el ejercicio, deberán tratarse mediante ablación tanto si presenta doble vía intranodal, síndrome Wolf-Parkinson-White o vía oculta. La fibrilación auricular que tiene origen vagal no reviste gravedad; por el contrario, si presenta un desencadenante simpático, debe tenerse en cuenta la existencia de cardiopatía y el control de la frecuencia ventricular en reposo y durante el ejercicio<sup>42</sup>.

## Insuficiencia cardíaca

El entrenamiento físico puede ayudar de modo importante al tratamiento de la insuficiencia cardíaca mejorando el consumo máximo de oxígeno durante el esfuerzo y los síntomas de intolerancia al ejercicio. El entrenamiento físico tiene efectos beneficiosos sobre la hemodinámica central, y favorece las adaptaciones periféricas mejorando su capacidad funcional. Se debe estudiar en el futuro la intensidad óptima del entrenamiento que se asocie a un menor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

## Miocardiopatía hipertrófica

Los pacientes con diagnóstico claro no deberían participar en ningún deporte competitivo, estén o no sintomáticos. Pueden realizar esfuerzos de bajo nivel de intensidad isométricos o dinámicos en ausencia de pared de ventrículo izquierdo mayor de 20 mm, gradiente superior a 50 mmHg, arritmias ventriculares, historia familiar de muerte súbita y clínica de síncope.

## Prolapso mitral

Sólo se permite deportes de baja intensidad estática y dinámica si existe historia de síncope, muerte súbita familiar, dolor torácico con el esfuerzo, arrit-

mias o insuficiencia mitral moderada-severa. En ausencia de estos signos, se permitirá cualquier tipo de actividad deportiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR y cols.: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 910-48.
2. Pastor Torres LF, Artigao Ramírez R, Honorato Pérez JM y cols.: Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la valoración del riesgo quirúrgico del paciente cardiópata sometido a cirugía no cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 186-93.
3. Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-84.
4. Rao TL, Jacobs KH, El-Er AA: Infarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiology* 1983; 59: 499-505.
5. Wells PH, Kaplan JA: Optimal management of patients with ischemic heart disease for noncardiac surgery by complementary anesthesiologist and cardiologist interaction. *Am Heart J* 1981; 102: 1029-37.
6. Goldman L, Caldera DL, Nussman SR y cols.: Multifactorial index of cardiac risk in non-cardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845-50.
7. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR y cols.: Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 211-19.
8. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM y cols.: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
9. Bender JS, Smith-Meek MA, Jones CE: Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery: results of a prospective, randomized trial. *Ann Surg* 1997; 226: 229-37.
10. McCann RL, Wolfe WG: Resection of abdominal aortic aneurysm in patients with low ejection fraction. *J Vasc Surg* 1989; 10: 240-4.
11. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing non-cardiac surgery. *N Engl J Med* 1990; 323: 1781-8.
12. Detrano R, Gianrossi R, Mulvihill D y cols.: Exercise-induced ST segment depression in the diagnosis of multivessel coronary disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1501-8.
13. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D y cols.: Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87-98.
14. Foster ED, Davis KB, Carpenter JA, Carpenter JA, Abele S, Fray D: Risk of noncardiac operation in patients with coronary disease: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 42-50.
15. Weiner D, Ryan TJ, McCabe CH y cols.: Pronostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 772-9.
16. Carliner NH, Fisher ML, Plotnick GD y cols.: Routine preoperative exercise testing in patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56: 51-8.
17. McPhail N, Calvin JE, Shariatmadar A, Barber GG, Scobie TK: The use of preoperative exercise testing to predict cardiac complications after arterial reconstruction. *J Vasc Surg* 1998; 7: 60-8.
18. Baron JF, Mundler O, Bertrand M y cols.: Dipyridamole thallium scintigraphy and gated radionuclide angiography to assess cardiac risk before abdominal aortic surgery. *N Engl J Med* 1994; 330: 663-9.
19. Mangano DT, London MJ, Tubau JF y cols.: Dipyridamole <sup>201</sup>thallium scintigraphy as a screening test: a reexamination of its predictive potential. *Circulation* 1991; 84: 493-502.
20. Poldermans D, Fioretti PM, Foster T y cols.: Dobutamine stress echocardiography for assessment of perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Circulation* 1993; 87: 1506-12.
21. Eichelberger JP, Schwarz KQ, Black ER, Green RM, Ouriel K: Predictive value of dobutamine echocardiography for assessment just before noncardiac vascular surgery. *Am J Cardiol* 1993; 72: 602-7.
22. Poldermans D, Arnese M, Fioretti PM y cols.: Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 648-53.
23. Mangano DT, Layung EL, Wallace A, Tateo I: Effect of Atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713-20.
24. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ y cols.: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
25. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ: For the CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Cardiac risk of noncardiac surgery. Influence of noncardiac surgery. Influence of coronary disease and type of surgery in 3,368 operations. *Circulation* 1997; 96: 1882-7.
26. Huber KC, Evans MA, Breshnan JF, Gibbons RJ, Holmes DR Jr: Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 15-21.
27. Elmore JR, Hallett JW, Gibbons RJ y cols.: Myocardial revascularization before abdominal aortic aneurysmorrhaphy: effect of coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 637-41.
28. Gottlieb A, Banoub M, Sprung J, Levy PJ, Beven M, Marchal EJ: Perioperative cardiovascular morbidity in patients with coronary artery disease undergoing vascular surgery after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Cardiothorac Vas Anest* 1998; 12: 501-6.
29. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE: Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1288-94.
30. López-Jiménez F, Goldman L, Sacks DB y cols.: Pronostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1241-5.
31. Thompson RC, Liberthson RR, Lowenstein E: Perioperative anesthetic risk of noncardiac surgery in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *JAMA* 1985; 254: 2419-2.
32. Hollenberg M: Preoperative cardiac risk assessment. *Chest* 1999; 115: 51S-7S.
33. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes: Scientific statement. American Heart Association. *Med Sci Sports Exercise* 1996; 28: 1445-52.
34. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO: Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
35. Burke AP, Farb V, Virmani R, Goodin J, Smialek JE: Sports-related and non-sports-related sudden cardiac death in young adults. *Am Heart J* 1991; 121: 568-75.

36. Maron BJ, Gohman TE, Aepli D: Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1881-4.
37. Epstein EE, Maron BJ: Sudden death and the competitive athlete: perspective on preparticipation screening studies. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 220-30.
38. Corrado D, Bassi C, Schiavon M, Thiene G: Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-9.
39. García-Cosío F, Alberca Vela T, Rubio Sanz J y cols.: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología sobre conducción de vehículos, pilotaje de aviones y actividades subacuáticas en cardiópatas. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 476-90.
40. Bruce RA, Fisher LD: Strategies for risk evaluation of sudden cardiac incapacitation in men in occupations affecting public safety. *J Occupat Med* 1989; 31: 126-33.
41. Hafner H: The Joint Aviation Authorities and the Joint Aviation Requirements-Medical. A historical review. *Eur Heart J* 1999. (Supl. D): D13-D4.
42. Consensus Conference, Canadian Cardiovascular Society: Assessment of the cardiac patient for fitness to drive. *Can J Cardiol* 1992; 8: 406-12.
43. Boraita Pérez A, Baño Rodrigo A, Berrazueta Fernández JR y cols.: Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología sobre la actividad física en el cardiópata. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 684-726.

# Problemas cardiológicos en el ámbito de los cuidados intensivos generales

P. Robles Velasco y F. García Gallego\*

Unidad de Cardiología. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. Servicio de Cardiología\*.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

En numerosas ocasiones, los cardiólogos somos requeridos como consultores de pacientes con enfermedades sistémicas, traumatismos severos o enfermos graves en las unidades de vigilancia intensiva. La mayoría de las veces con objeto de evaluación clínica, o realización de diversas exploraciones, desde la más básica como es la interpretación del electrocardiograma, hasta la más sofisticada, como es la realización de una coronariografía o un estudio electrofisiológico, sin olvidar la exploración más frecuentemente solicitada: el estudio eco-cardiográfico. En estas circunstancias nos enfrentamos a un paciente con una patología principal ajena al sistema cardiovascular, pero que, potencialmente, puede desarrollar o ha desarrollado manifestaciones clínicas cardíacas. Pero si es importante que el cardiólogo conozca la implicación del corazón en las enfermedades sistémicas no lo es menos que los médicos intensivistas conozcan los primeros signos y síntomas de la afectación cardíaca para indicar las pruebas diagnósticas y pautas terapéuticas pertinentes.

## ENFERMOS GRAVES CON INESTABILIDAD HEMODINÁMICA

Entendemos por inestabilidad hemodinámica cualquier situación producida por un proceso patológico que desencadena hipotensión, shock o edema pulmonar, precisando para su corrección aporte de volumen y/o fármacos inotrópicos y/o ventilación mecánica. A esta situación se llega por distintas causas, y el comportamiento cardíaco juega un papel fundamental en la consecución del equilibrio fisiopatológico. Podemos considerar las siguientes situaciones aunque en muchas ocasiones se presentan de forma combinada:

- a) *Hipovolemia*: Suele aparecer en enfermos post-operados de cualquier cirugía, enfermos con pérdida de volumen intravascular por cuadros

hemorrágicos, creación de terceros espacios, u otras pérdidas de líquidos como las que ocurren en grandes quemados, o los causados por vómitos y diarrea incoercibles. En estos casos las presiones del sistema cardiovascular son bajas produciéndose un estímulo simpático que provoca taquicardia, vasoconstricción, aumento de la contractilidad del corazón para intentar mantener la presión arterial, y preservar el riego del cerebro, riñón y corazón<sup>1</sup>. Se corrige mediante una replección adecuada de volumen bien sean líquidos o sangre. En estos casos el corazón tiene una disminución de presiones a todos los niveles incluyendo la presión capilar pulmonar provocando una respuesta de hipercontractilidad en el ventrículo izquierdo, con aumento de las resistencias vasculares para mantener la presión arterial. Así pues, esta alteración se caracteriza por los siguientes parámetros hemodinámicos: presión venosa central y presión pulmonar disminuidas, gasto cardíaco bajo y resistencias vasculares sistémicas elevadas.

- b) *Resistencias vasculares disminuidas*: Suelen aparecer como expresión de un shock de naturaleza distributiva ocurriendo más frecuentemente en caso de sepsis, aunque, también pueden ser la expresión inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) cuyo origen es multifactorial (traumatismo, sepsis etcétera). Las resistencias vasculares bajas se acompañan de un alto gasto cardíaco y aumento de la contractilidad miocárdica en las fases iniciales<sup>2</sup>. La precarga suele ser normal, o generalmente baja, como consecuencia del aumento de la capacitancia venosa. En las fases finales la liberación de mediadores de la sepsis producen disfunción ventricular izquierda y de-recha<sup>3</sup>. Esta fase final tiene un perfil hemodinámico similar al de la hipovolemia, presentando un gasto cardíaco disminuido y unas resistencias vasculares sistémicas aumentadas.

c) *Disfunción ventricular:* Gran variedad de enfermedades pueden producir disfunción sistólica ventricular izquierda, derecha o ambas. Las más frecuentes son la cardiopatía isquémica en pacientes con infarto agudo de miocardio y la miocardiopatía dilatada. En estos casos el corazón tiene una afectación intrínseca propia con disminución de la contractilidad global, bajo gasto cardíaco y aumento de las resistencias periféricas en un intento de mantener la tensión arterial. Así pues, tienen un perfil hemodinámico caracterizado por un gasto cardíaco bajo, presión capilar pulmonar elevada en los casos de disfunción ventricular izquierda y presión venosa central elevada si la disfunción es global o derecha.

Cuando se sospecha disfunción sistólica se recurre al cardiólogo, especialmente, si hay constancia de cardiopatía previa. Las causas de disfunción ventricular pueden ser crónicas y agudas o coexistir ambas<sup>4,5</sup> (tabla I). En enfermos sin cardiopatía previa pero con patologías severas, enfermedades inflamatorias sistémicas como sepsis, politraumatismos, pancreatitis aguda o isquemia intestinal, pueden presentarse disfunción ventricular aguda. En su origen se han involucrado mediadores humorales como el factor de necrosis tumoral alfa, interleukina 1 alfa y beta, interleukina 2 y 6 el activador plaquetario y el interferón gamma<sup>5,6</sup>. Los mecanismos de acci-

ón vienen mediados por una alteración de los receptores beta<sup>7,8</sup> y también por cambios en la disponibilidad intracelular del calcio que provoca disfunción de las proteínas contráctiles y de las propiedades de la membrana de las células miocárdicas<sup>9</sup>. La hiperreactividad adrenérgica ocurre en situaciones de alarma extrema como en politraumatismos, sepsis, shock prolongado, feocromocitoma y, en particular, en lesiones neurológicas agudas, traumatismos craneoencefálicos, hemorragias subaracnoidea (fig. 1) y estatus epiléptico. El exceso de catecolaminas puede inducir isquemia subendocárdica y necrosis no isquémica en bandas<sup>9</sup>.

También, los anestésicos tanto inhalados como intravenosos pueden deprimir la contractilidad. Entre los primeros el halotano y el enfluorano. Su acción está exacerbada por la presencia de hipocalcemia y el uso concomitante de antagonistas del calcio y betabloqueantes<sup>11</sup>. Este efecto puede ser revertido por la administración de calcio e inhibidores de la fosfodiesterasa como la amrinona<sup>12</sup>. Los barbitúricos y el propofol tienen un efecto depresor del miocardio, además de ser vasodilatadores por lo que pueden producir por esta acción combinada hipotensión y shock<sup>13</sup>.

La hipotermia reduce la capacidad del miocardio para utilizar el ATP. Asimismo, la acidosis metabólica y respiratoria tienen un efecto depresor del miocardio<sup>14</sup>. En los traumatizados de médula cervical existe denervación simpática del corazón por lo que disminuye la respuesta contráctil además de producirse vasodilatación generalizada. En estos casos la utilización de medicación alfa-adrenérgica puede precipitar edema pulmonar por aumento súbito de la postcarga y del retorno venoso<sup>15</sup>.

**Tabla I Causas de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo**

**Causas crónicas**  
 Cardiopatía isquémica.  
 Valvulopatías.  
 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
 Miocardiopatía dilatada.  
 Diabetes mellitus.  
 Insuficiencia renal crónica.  
 Miocardiopatía postparto.  
 Enfermedades infiltrativas.  
 Miocarditis.  
 Patología tóxico-medicamentosa.

**Causas agudas**  
 Cardiopatía isquémica.  
 Valvulopatías.  
 Hipoxia, hipotensión, reperfusión.  
 Anemia.  
 Acidosis.  
 Alteraciones electrolíticas.  
 Sepsis.  
 Miocarditis aguda.  
 Fármacos tóxicos.  
 Hipotermia.

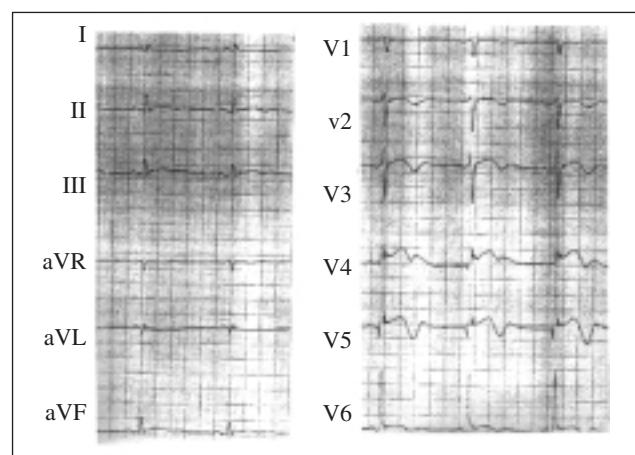


Figura 1.—Electrocardiograma de paciente varón de 46 años que presenta hemorragia subaracnoidea, observándose alteraciones del segmento ST que simulan cardiopatía isquémica, así como bradicardia sinusal, QT largo y ondas U prominentes.

Disfunción diastólica: En otros pacientes existen criterios de insuficiencia cardíaca pero con fracción de eyeción conservada<sup>16</sup>. En estos pacientes debemos considerar la existencia de disfunción diastólica que casi siempre acompaña a trastornos anatómicos del corazón como hipertrofia e isquemia. También se presenta en alteraciones metabólicas<sup>17</sup> (tabla II). El ecocardiograma es útil para su diagnóstico. Los parámetros del flujo de llenado mitral y del flujo de las venas pulmonares son, especialmente, útiles para definir esta situación (relación E/A, tiempo de desaceleración mitral y morfología de las ondas de flujo de las venas pulmonares)<sup>18,19</sup>.

El edema pulmonar puede ocurrir como causa de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, pero en el tratamiento del mismo debemos tener en cuenta que una disminución excesiva de la precarga puede ocasionar descenso marcado del gasto cardíaco. También la presencia de fibrilación auricular rápida, al carecer del impulso mecánico auricular y producirse acortamiento de la diástole, provoca disminución del gasto cardíaco, hipotensión arterial y edema pulmonar necesitándose una cardioversión rápida mediante fármacos o eléctrica<sup>20</sup>.

Disfunción ventricular derecha: Los pacientes críticos, especialmente, los que padecen síndromes respiratorios cursan frecuentemente con hipertensión pulmonar. Esta situación puede desencadenar disfunción ventricular derecha que si es severa es causa de shock e hipotensión arterial (tabla III). En estos pacientes el mantener una presión de llenado venoso elevada es vital. Además del retorno venoso, existen otros mecanismos compensadores que en esta situación ayudan a mantener un gasto cardíaco adecuado, y ocurren cuando el ventrículo derecho

**Tabla II Patología cardíaca asociada a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo**

#### Hipertrofia

- Hipertensión arterial sistémica.
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Miocardiopatía hipertrófica e hipertensiva del anciano.
- Fibrosis miocárdica postradiación.
- Fibroelastosis endomiocárdica.
- Infiltración miocárdica.
- Amiloidosis.
- Neoplasias.
- Isquemia.
- Cardiopatía isquémica.
- Hipoxia.
- Pericarditis.
- Otras.
- Trastornos metabólicos.
- Hipotiroidismo.

**Tabla III Causas de disfunción ventricular derecha**

#### Primarias

- Infarto de ventrículo derecho.
- Disfunción valvular tricuspidal.
- Disfunción valvular pulmonar.

#### Secundarias

- Hipertensión pulmonar.
- Enfermedad tromboembólica.
- Insuficiencia respiratoria aguda.
- Enfermedad pulmonar obstructiva.

se dilata como son: el reflejo de Bainbridge y la distensión del nodo sino-auricular. Ambos reflejos producen una respuesta inotrópica y cronotrópica positiva encaminada a aumentar el gasto cardíaco y disminuir la dilatación del ventrículo derecho. Cuando la cantidad de volumen es muy elevada, o existe disfunción del ventrículo derecho, estos reflejos son insuficientes para corregir la situación y el ventrículo derecho claudica manifestándose entonces los edemas en miembros inferiores, hepatomegalia e ingurgitación yugular<sup>21</sup>.

La respiración modifica la función biventricular, aunque más intensamente la derecha. Así la inspiración al disminuir la presión intrapleural que se transmite a la aurícula derecha aumenta la precarga del ventrículo derecho, y la expiración la disminuye. También, se modifica la postcarga<sup>22</sup>. En este sentido hay que tener presente el incremento de la presión intratorácica en los pacientes con ventilación mecánica y presión positiva, en los que se produce un incremento de la presión media de aurícula derecha, disminución del retorno venoso sistémico, del llenado biventricular y aumento de la postcarga. Todos estos factores conllevan una disminución del gasto cardíaco<sup>23</sup>.

- d) **Shock obstructivo:** Desde el punto de vista fisiopatológico se incluyen en este tipo de cuadro el taponamiento cardíaco (figs. 2 y 3) y el tromboembolismo pulmonar masivo (fig. 4). En los dos casos existe una disminución del gasto cardíaco de causa extracardíaca pero en el taponamiento la presión capilar pulmonar está elevada y en el tromboembolismo pulmonar masivo es normal o incluso puede estar disminuida.

## TRAUMATISMOS TORÁCICOS

Los traumatismos torácicos se dividen en penetrantes o abiertos y no penetrantes o cerrados. Las

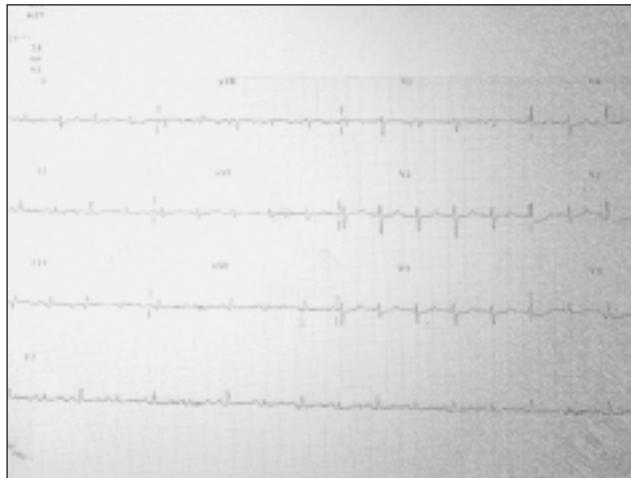


Figura 2.—Electrocardiograma de paciente con adenocarcinoma pulmonar que debutó con clínica de taponamiento cardíaco, presentando muy bajos voltajes, taquicardia sinusal y fenómeno de alternancia eléctrica.

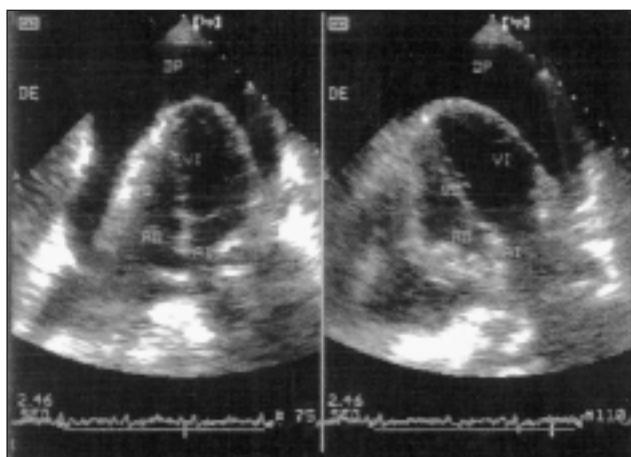


Figura 3.—Ecocardiograma del paciente anterior donde se muestra un derrame pericárdico masivo con signos ecocardiográficos de aumento severo de presión intrapericárdica. VD = ventrículo derecho, AD = aurícula derecha, AI = aurícula izquierda, VI = ventrículo izquierdo. DP = derrame pericárdico.

lesiones del corazón y de los grandes vasos son más frecuentes cuando la herida es penetrante, también sus complicaciones como el taponamiento cardíaco y la afectación coronaria, aunque estos tipos de lesiones se pueden producir en cualquier traumatismo severo<sup>24</sup>. Con el incremento del número de accidentes de tráfico el traumatismo torácico cerrado se ha convertido en un problema clínico mayor. Los mecanismos de producción de lesiones cardiovasculares en estos casos son generalmente la compresión di-

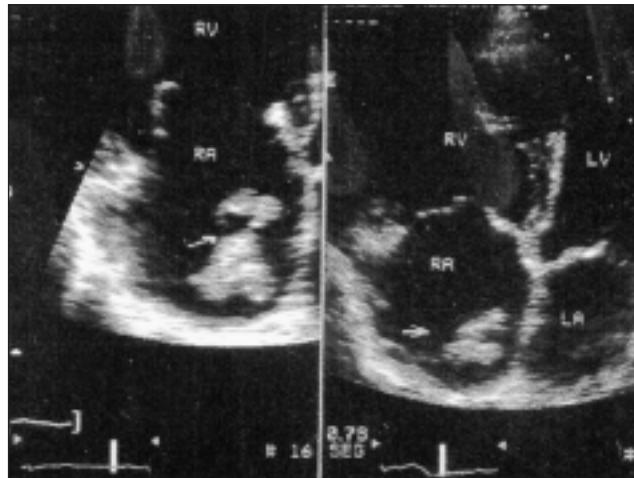


Figura 4.—Ecocardiograma trastoráxico de paciente varón de 70 años sin antecedentes de neumopatía crónica que debutó con disnea y dolor torácico pleurítico bruscos, observando una dilatación llamativa de cámaras derechas y una imagen de trombo móvil anclada en la válvula de Eustaquio (flecha), que demuestran claramente que la clínica del paciente es debida a un tromboembolismo pulmonar (resto de signaturas similar a figuras previas).

recta y la desaceleración. Además de las lesiones cardiovasculares son comunes alteraciones del pulmonares y mediastínicas.

La ruptura de la cavidad ventricular, una arteria coronaria o una vena en su porción intrapericárdica suele ser fatal por ocasionar taponamiento cardíaco<sup>25</sup>. En traumatismos torácicos penetrantes puede ocurrir que el paciente sobreviva a lesiones estructurales cardíacas tales como la formación de aneurismas, defectos septales y fistulas entre las cámaras cardíacas y los grandes vasos. Además los proyectiles y otros cuerpos extraños retenidos pueden producir fenómenos embólicos y/o trombóticos<sup>26</sup>.

En los traumatismos cerrados la contusión miocárdica del ventrículo derecho suele ser común, originando una hipoquinesia o aquinesia de la pared ventricular afecta. Puede cursar de forma asintomática y es valorada, generalmente, por la existencia de enzimas miocárdicas elevados, siendo de gran utilidad los enzimas específicos (troponina I y T) que evitan las interferencias posibles con la CPK. La contusión, salvo si es muy extensa, no ocasiona clínica de insuficiencia cardíaca<sup>25</sup>.

Otras lesiones vistas con frecuencia son:

**Ruptura aórtica:** Los lugares más frecuentemente afectados son el inicio de la aorta descendente tras el ligamento arterioso, y la base de la aorta ascendente. Existen muy pocos casos de rotura de aorta ascendente diagnosticados en vida debido a que la

mayoría de los pacientes, tienen extravasación hemorrágica hacia pericardio con taponamiento y muerte inminente. La afectación de la aorta descendente suele sospecharse al visualizar una Rx. de tórax con ensanchamiento mediastínico y/o botón aórtico borrado además de hemotórax izquierdo llamativo<sup>26</sup>.

**Lesiones valvulares:** La ruptura de la válvula mitral suele ser la más frecuente. Generalmente producida por ruptura parcial o completa de un músculo papilar, existiendo a veces menores grados de afectación con rotura de cuerdas tendinosas menos importantes de segundo o tercer orden<sup>25</sup>.

**Rotura del tabique o pared libre:** La rotura de la pared libre provoca un cuadro de taponamiento cardíaco que demanda una cirugía urgente. También se puede producir una rotura del tabique interventricular o interauricular provocada por compresión cardíaca en un momento determinado del ciclo cardíaco. La cirugía correctora de estas lesiones depende del cortocircuito originado, estando indicada la corrección del tabique interventricular cuando el Qp/Qs es superior a 1.5-2 (fig. 5). De importancia capital es la ecocardiografía transesofágica en el estudio de estos pacientes<sup>24</sup>.

### Contusión pulmonar y síndrome de estrés respiratorio del adulto

En una gran proporción de pacientes con traumatismo torácico aparecen infiltrados pulmonares acompañados de alteraciones en la mecánica venti-

latoria del paciente, que pueden ser confundidos con insuficiencia cardíaca y, por los cuales, también somos requeridos los cardiólogos como evaluadores. La conferencia de consenso Americano-Europea de 1994<sup>27</sup> definió los términos Acute Lung Injury y SDRA (síndrome de estrés respiratorio del adulto). Su fisiopatología es similar en ambos, siendo una alteración de las fuerzas de Starling originada por diferentes mediadores, que favorece la filtración de fluidos hacia el intersticio pulmonar y el espacio alveolar, produciendo una situación de edema pulmonar lógicamente de carácter no cardiogénico. El síndrome séptico es la causa más frecuente de los mismos, siguiéndole en frecuencia la aspiración de contenido gástrico y el traumatismo. Los términos Acute Lung Injury y SDRA se diferencian solamente en el grado de afectación pulmonar, presentando el primero un cociente de presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) menor o igual a 300, infiltrados bilaterales en la radiología de tórax y una presión capilar pulmonar inferior a 18 mmHg o no evidencia clínica de elevación de la presión en la aurícula izquierda. La definición de SDRA incluye los mismos factores a excepción de la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , la cual debe ser igual o menor a 200, lo cual define un mayor grado de afectación de la mecánica pulmonar.

De no existir complicaciones cardíacas severas en estos casos la presión capilar pulmonar suele ser normal, una vez que se ha corregido la hipovolemia. Este cuadro es muy parecido al pulmón de shock que también puede ser causado por procesos extrapulmonares o extratorácicos. Alrededor del 30% de los pacientes con sepsis severa, o shock séptico, desarrollan síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. La ventilación mecánica puede agravar la situación al producir distensión excesiva y colapso alveolar que, a su vez, promueven una respuesta inflamatoria pulmonar.

Clínicamente aparecen disnea, taquipnea con  $\text{PO}_2$  relativamente normal e hiperventilación con alcalosis respiratoria. El examen físico y los hallazgos radiológicos pueden ser inapreciables. Posteriormente puede desarrollarse edema pulmonar e hipoxemia acompañados de disnea progresiva que es refractaria al aumento de la  $\text{FiO}_2$  en contra de lo que ocurre en el edema pulmonar cardiogénico. Las imágenes radiológicas no se correlacionan con el grado de hipoxia. Por último si el paciente no mejora puede necesitar ventilación mecánica. Los pulmones se afectan de forma difusa y se vuelven rígidos. En esta etapa se desarrolla hipertensión pulmonar que se correlaciona de forma directa con la tasa de mortalidad. Si se superan los 30 mmHg de presión sistólica se produce insuficiencia ventricular derecha con muy mal pronóstico. Ésta condiciona la caída del gasto cardíaco y de la presión arterial. El ventrículo

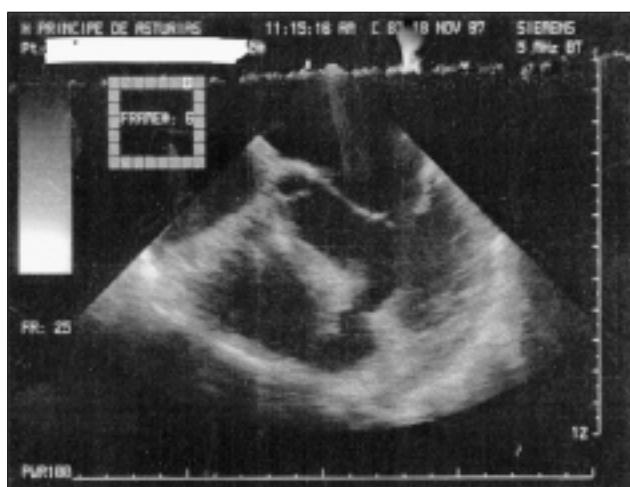


Figura 5.—Ecocardiograma transesofágico de paciente de 21 años que presenta CIV tras traumatismo torácico cerrado (accidente de tráfico), inicialmente bien tolerada pero demostrando un Qp/Qs elevado por lo que requirió cirugía correctora.

derecho se dilata y puede producirse isquemia e incluso infarto del mismo<sup>28</sup>.

## ALTERACIONES CARDÍACAS EN SEPSIS

El American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference recomendó la adopción del término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) al que ya nos hemos referido en este capítulo<sup>3</sup>. Este comprende la respuesta inflamatoria sistémica a una gran variedad de agresiones clínicas graves tales como infecciones, pancreatitis, isquemia, traumatismos múltiples, lesiones tisulares extensas, shock hemorrágico, lesiones inmunológicas etc. El SIRS se complica frecuentemente con el desarrollo de algún tipo de disfunción orgánica como por ejemplo el daño pulmonar, shock, fallo renal etc. Debe presentar al menos dos de las siguientes condiciones clínicas: 1) temperatura > 38º 2) Frecuencia cardíaca > 90 lpm, 3) Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o hiperventilación con  $\text{PCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$  y 4) alteraciones hematológicas como leucocitosis > 12.000  $\text{mm}^3$ , leucopenia < 4.000/ $\text{mm}^3$  o presencia de > 10% de cayados. Solo se puede definir sepsis como el síndrome de respuesta sistémica a una infección confirmada<sup>2</sup>.

En las fases iniciales existe aumento del gasto cardíaco por respuesta simpaticomimética al estrés que se contrarresta por disminución de las resistencias periféricas. También, se produce una caída importante en las resistencias periféricas por vasodilatación, que precede a la situación de shock. En el shock séptico establecido existen disminución del gasto cardíaco por depresión miocárdica, hipotensión refractaria y vasoconstricción periférica secundaria. Se atribuye la depresión miocárdica a la circulación sanguínea de factores depresores miocárdicos, alteraciones de la circulación coronaria, dis regulaciones adrenérgicas y disminución del volumen circulante efectivo por vasodilatación venosa y aumento de la permeabilidad capilar.

## ALTERACIONES CARDÍACAS EN LOS GRANDES QUEMADOS

La respuesta cardiovascular en los grandes quemados está determinada por la aparición de hipovolemia y la liberación de mediadores inflamatorios. Ocurren efectos cardiovasculares cuando la quemadura afecta a más del 25% de la superficie corporal, generalmente, pudiendo ser menor si el paciente tiene una cardiopatía de base. En estos casos pueden contemplarse varias fases:

En las primeras horas ocurre una disminución del gasto cardíaco mediada por hipovolemia, con au-

mento importante de las resistencias sistémicas para mantener la presión de perfusión. Las pérdidas de volumen producidas por la trasudación a través de la propia piel quemada y por el pase de líquidos desde el espacio intravascular hasta el intersticio del tejido no quemado. Los edemas generalizados aparecen por la pérdida de presión oncótica intravascular conforme se pierden proteínas plasmáticas<sup>29</sup>.

En las horas siguientes se produce un incremento notorio de la demanda metabólica durante el cual es necesario duplicar el gasto cardíaco. De igual forma se liberan depresores miocárdicos con reducción del contenido miocárdico de ATP produciendo disfunción ventricular que puede ser sistólica y diastólica. En esta fase aumenta la morbilidad cardiovascular, especialmente en pacientes que sean incapaces de tolerar los incrementos prolongados de demanda miocárdica requeridos por el mayor índice metabólico por tener cardiopatía estructural de base<sup>30</sup>.

## LESIONES CARDÍACAS POR ELECTRICIDAD

La electricidad puede producir lesiones de gravedad muy variable sobre el organismo, que pueden oscilar desde un simple eritema localizado hasta la destrucción tisular masiva o la muerte fulminante. La fibrilación ventricular es la responsable de la mayoría de las muertes por electricidad, y puede ocurrir incluso con el voltaje doméstico de 220V<sup>31</sup>. La electricidad, también puede colocar al corazón en asistolia directamente, aunque es menos frecuente. Tanto en una situación como en otra el ventrículo puede quedar en situación de aturdimiento, y el corazón puede tardar más tiempo en contraerse con normalidad.

Han sido descritas, aunque su incidencia es pequeña, lesiones de tipo isquémico en el miocardio de los pacientes sometidos a corrientes eléctricas de alto voltaje, en la mayoría de los casos es de localización subepicárdica. En el mecanismo de producción intervienen el calor local y alteraciones de la coagulación<sup>32</sup>. El ecocardiograma realizado en pacientes con una descarga eléctrica de alto voltaje ha demostrado disfunción ventricular, por aturdimiento miocárdico. Estas mismas lesiones son las mismas que se han constatado en pacientes con desfibrilador automático implantable tras descargas repetidas y/o en pacientes que han recibido múltiples cardioversiones<sup>33</sup>. Otros tipos de complicaciones menos graves son diversos tipos de arritmias tales como la fibrilación auricular, flutter auricular y cambios inespecíficos en el segmento ST (supradesnivelación) o en la onda T (in-

versión)<sup>34</sup>. También se han descrito bloqueos de rama y bloqueos de la conducción A-V variable. Este tipo de alteraciones son casi siempre reversibles.

## SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

### Alteraciones cardíacas en pacientes oncológicos

La neoplasia que con mayor frecuencia establece metástasis en el corazón es el carcinoma pulmonar seguido del carcinoma de mama, el melanoma, los linfomas y las leucemias, afectando por lo general al pericardio y al miocardio, siendo la diseminación diferente en cada uno de ellos. Se produce extensión local en el caso del cáncer de mama y pulmonar, y por vía hematógena y/o linfática en el resto de tumores expuestos<sup>35</sup>. Cuando afecta al pericardio suele cursar con derrame pericárdico masivo, generalmente hemorrágico y con taponamiento cardíaco (figs. 2 y 3). A veces el tumor puede invadir el corazón a través de un vaso sanguíneo como ocurre en los carcinomas renales, hepatocarcinomas o carcinomas pulmonares que llegan a las cavidades cardíacas a través de la cava o de las venas pulmonares respectivamente. Los tumores pueden producir compresión directa de las cámaras cardíacas incidiendo en el normal funcionamiento de las mismas sobre todo en el caso de tumores mediastínicos (fig. 6).

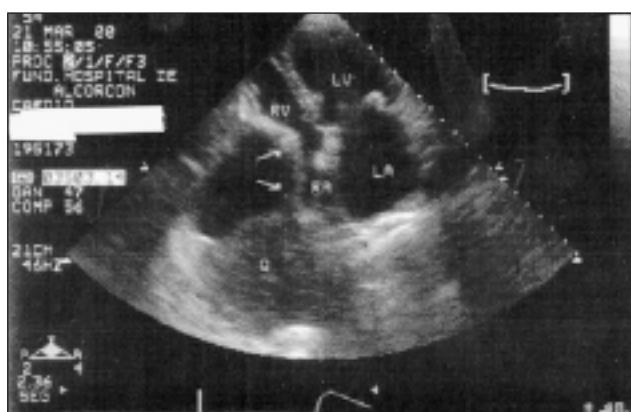


Figura 6.—Ecocardiograma trastoráxico de paciente con masa mediastínica que producía compresión de cámaras derechas y clínica que asemejaba la insuficiencia cardíaca derecha, Q = masa, las flechas señalan la compresión extrínseca del tumor, RV = ventrículo derecho, RA = Aurícula derecha, LA = aurícula izquierda, LV = ventrículo izquierdo.

### Efectos secundarios del tratamiento oncológico

#### Radioterapia

La introducción de la radioterapia intensiva y de los regímenes agresivos de quimioterapia han mejorado de forma espectacular el curso clínico de los pacientes oncológicos, pero por desgracia estas se asocian a un incremento de las complicaciones cardiovasculares. El pericardio y los tejidos adyacentes al pericardio son las estructuras cardíacas más susceptibles de presentar lesiones por radiación. Por consiguiente la complicación más frecuente de la irradiación torácica es la pericarditis aguda y tardía, seguida de la miocardiopatía, las alteraciones de la conducción, la disfunción valvular y por último la cardiopatía coronaria oclusiva. El daño por radiación ocurre generalmente tras la aplicación de esta en el mediastino como ocurre el caso de los linfomas o del cáncer de mama. Todas las estructuras cardíacas pueden verse dañadas y los síntomas iniciales pueden manifestarse años o décadas después del inicio del tratamiento. Pueden ocurrir todas las formas de pericarditis, incluyendo pericarditis aguda con o sin derrame, pericarditis crónica, pericarditis efusivo-constrictiva o pericarditis constrictiva. También la radiación puede originar valvulitis aguda o, más frecuentemente, valvulitis crónica que puede evolucionar a estenosis e insuficiencia valvular. La miocardiopatía dilatada debida a una afectación de la microvasculatura miocárdica es una complicación tardía<sup>35</sup>.

#### Quimioterapia

Fundamentalmente está relacionada con el uso de antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina e idarubicina), fármacos empleados en el tratamiento de las leucemias, linfomas y cáncer de mama. Originan daño miocárdico por mecanismo desconocido originando disfunción ventricular y fallo cardíaco. Su aparición se relaciona con la dosis acumulativa total administrada, siendo rara con dosis inferiores a 400 mg/m<sup>2</sup>. Se consideran factores de riesgo, además de las dosis elevadas, las concentraciones máximas alcanzadas, la administración concurrente de otros fármacos antineoplásicos o de radiación mediastínica, la edad en el momento del tratamiento, siendo más susceptibles los muy jóvenes y los ancianos (> 70 años), y, por último, la concurrencia de HTA o enfermedad coronaria en el paciente. Se puede presentar hasta 30 meses más tarde de la última administración del fármaco teniendo el pico de incidencia a los 3 meses<sup>35</sup>. En estos pacientes es útil el control ecocardiográfico debiéndose realizar un ecocardiograma

grama basal o antes de administrar una dosis total superior a 100 mg/m<sup>2</sup>, un segundo estudio después de administrar entre 250-300 mg/m<sup>2</sup> y otro posterior cuando se superen los 400 mg/m<sup>2</sup>. Está indicado interrumpir el tratamiento cuando se objetiva una reducción absoluta de la fracción de eyección superior al 10%, o un valor de fracción de eyección inferior al 50%. El fallo cardíaco de estos pacientes puede estabilizarse con el tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca aunque el pronóstico global es peor que en otros tipos de miocardiopatía<sup>37</sup>.

#### *Infección por VIH y SIDA*

La evidencia clínica de afectación cardíaca ocurre en el 10%<sup>38</sup> de los pacientes pero se ha objetivado en el 25% de las necropsias<sup>39</sup>. En los estadios iniciales de la infección la afectación cardíaca es muy infrecuente.

La disfunción cardíaca suele estar originada por miocarditis repetidas en las que se encuentran implicados varios gérmenes oportunistas (toxoplasmosis, citomegalovirus etc.), o por el propio HIV.

El derrame pericárdico es el hallazgo más frecuente, y puede ser debido también, a la propia infección por VIH así como a múltiples infecciones oportunistas (tuberculosis entre otras) que pueden cursar con derrame pericárdico. Aún así no es frecuente que produzca clínica de pericarditis aguda y es, a menudo, un hallazgo casual en la evaluación ecocardiográfica.

Hipertensión pulmonar primaria se presenta en el 0,5-4% de los pacientes con infección de VIH, aún sin presentar historia de abuso a drogas por vía parenteral<sup>39</sup>.

#### *Anemia de cualquier etiología*

La anemia origina un aumento compensatorio del gasto cardíaco mediante un incremento de la precarga venosa y una depresión de la resistencia vascular sistémica. El retorno venoso y las catecolaminas aumentan y en algunas ocasiones se puede originar una insuficiencia cardíaca por alto gasto cardíaco. Se produce en ocasiones dilatación de la cavidad ventricular izquierda y una cierta hipertrofia que contribuyen a mantener el alto gasto cardíaco. La anemia también puede originar angina y cambios inespecíficos del ST en el ECG. La rapidez en el desarrollo de la anemia es el mayor determinante de los síntomas en los pacientes. La anemia severa también puede originar signos anormales en la auscultación cardíaca, como un latido de la punta hiperdinámico, soplos sistólicos en válvulas aórtica y

pulmonar, y más raramente soplos diastólicos de llenado ventricular, además de tercer y cuarto ruidos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Feinberg M, Hopkins W, Dávila Román y cols.: Multiplane transesophageal echocardiographic doppler imaging accurately determines cardiac output measurements in critically ill patients. *Chest* 1995; 107: 769-73.
- Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP y cols.: Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes characterize, the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97: 126-128.
- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864.
- Barrientos Rubio M: Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En: Esponda Prado JG, Sierra Unzueta A, Cerón Díaz UW. Síndromes cardiopulmonares en el paciente grave. McGraw-Hill Interamericana. Méjico. 2001. p. 11.
- Walley K, Wood LD: Ventricular dysfunction in critical illness. En: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD. Principles of critical care. 2<sup>nd</sup> McGraw-Hill. New York. 1998. p 303.
- Walley K: Ventricular dysfunction during sepsis. In Vicent JL. Year book of intensive care and emergency medicine. Springer-Verlag. Berlin. 1995. p 505.
- Blum A, Miller H: Rule of cytokines in heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: 181-6.
- Wang W: Cardiac sympathetic afferent stimulation by bradikinin in heart failure: Role of NO and prostaglandins. *Am J Physiol* 1998; 275: H783-H8.
- Hung J, Lew WYW: Cellular mechanisms of endotoxin-induced myocardial depression in rabbits. *Care Res* 1993; 73: 125-34.
- Cebelion M, Horsche C: Human stress cardiomyopathy. *Human Pathol* 1980; 2: 123-32.
- Pagel PS, Hettrick DA, Walther DG: Left ventricular mechanical consequences of dyhidropiridina calcium channel modulation in conscious and anesthetized chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1994; 81: 190-208.
- Makela VHM, Kapur PA: Amrinone and verapamil-propranolol induced cardiac depression during isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1987; 66: 792-7.
- Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vergnaud G, Vandermeersch I: Cardiodynamics effects of propofol in comparison with thiopental. Assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anesth Analg* 1991; 72: 28-35.
- Winberg AD: Hypotermia. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 370-81.
- Dolan EJ, Tator CH: The treatment of hypotension due to acute experimental spinal cord compression injury. *Surg Neurol* 1980; 13: 380-6.
- Senni M, Redfield MM: Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1277-82.
- Verna N, Eberli FR, Apstein CS: Diastolic dysfunction during demand ischaemic due to a reversible rigor force and is not a calcium activated tension. *J Am Coll Cardiol* 1995; A27.
- Anonymous: How to diagnose diastolic heart failure: Eur Heart J 1998; 19: 990-1003.
- Vasan RS, Levy D: Defining diastolic heart failure. A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.
- Gandhi SK, Powers JC, Nomair AM y cols.: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2000; 344: 17-22.

21. Gómez González, Palomar Lever, Maldonado Ortiz: Disfunción del ventrículo derecho en el enfermo grave. En: Esponda Prado JG, Sierra Unzueta A, Cerón Díaz UW. Síndromes cardiopulmonares en el paciente grave. McGraw-Hill Interamericana. Méjico. 2001. p. 35.
22. Fessler HE: Heart lung interacciones: Applications in the critically ill. *Eur Respir J* 1997; 10: 226-37.
23. Kloniger JR: Haemodynamics and positive end respiratory pressure in critically ill patients. *Care Clin* 1996; 12: 841-64.
24. J Alba Montero, P Robles Velasco JM Oliver Ruiz y cols.: Ecocardiografía transesofágica en el paciente crítico. Monocardio. Ecocardiografía transesofágica II. p 89-100.
25. Pretri R, Chilcott: Blunt trauma to the heart and great vessels. *N Eng J Med* 1997; 27: 626-32.
26. Symbas PN: Traumatic Heart disease. En: Alexander RW, Schiant RC, Fuster V, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH. Hurts. The heart. McGraw-Hill, New York. p. 2319.
27. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL y cols.: Report of the American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225, 232.
28. Unzueta AS, Cerón Díaz UW: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. En: Esponda Prado JG, Sierra Unzueta A, Cerón Díaz UW. Síndromes cardiopulmonares en el paciente grave. McGraw-Hill Interamericana. Méjico. 2001 p.
29. Horton JW, Baxter CR White DJ: Differences in cardiac responses to resuscitation from burn shock. *Surg Gynecol Obstetric* 1989; 168: 201-13.
30. Fozzard HA y cols.: Myocardial injury in burn shock. *Ann Surg* 1991; 154; 113-9.
31. Stewart CE: Environmental Emergencies. Baltimore Williams Wilkins 1990. p. 290.
32. Williamson JA, Hing GK, Callanan VI y cols.: High Voltage electric injury. *Med J Aust* 1990; 153: 97-100.
33. Homma S, Gillan LD, Weyman y cols.: Echocardiographic observations in survivors of acute electrical injury. *Chest* 1990; 97: 103-5.
34. Calzas J, Llanes P, Cortés Funes H: Corazón y neoplasias. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 314-31.
35. Lewin RF, Arditti A Sclarovsky S: Non Invasive evaluation of electrical cardiac injury. *Br Heart J* 1983; 49: 190-2.
36. Kapoor AS: Clinical manifestations of neoplasia of the heart. In Kapoor AS (ed) Cancer and Heart, New York. Springer Verlag, 1986. p 21.
37. Gottlieb SL, Edmiston WA, Haywood LJ: Late doxorubicin cardiotoxicity. *Chest* 1980; 78: 880-2.
38. Moreeb JS, Oblon AJ: Outcome of clinical congestive heart failure induced by antracicline chemotherapy. *Cancer* 1992; 70; 2637-41.
39. Herskowitz A, Vlanov D, Willoughby y cols.: Prevalence and incidence of left ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1993; 71: 995-8.
40. World Health Organization: AIDS-Global data. *Weekly Epidemiol Rec* 1995; 70: 353-5
41. Speich R, Jenni R, Opravil M y cols.: Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100: 614-5.

# 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 hebrea<sup>1</sup>, y, ya entre los griegos, en el corazón situó Platón la sede del *epithymeticon*, el alma afectiva<sup>2</sup>.

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 Hunter<sup>3</sup> a William Osler<sup>4</sup>, 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 cardíaca<sup>5</sup>.

Sin embargo, cuando pretendemos pasar de la anécdota curiosa<sup>6</sup> y el tópico popular, al terreno de la evidencia científica, tropezamos con importantes dificultades. No es la menor, probablemente, el entorno de dualismo tácito<sup>7</sup> 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 diferentes<sup>8-10</sup>. 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<sup>11,12</sup>.

## 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 depresión<sup>13</sup>, la ansiedad<sup>14</sup> y el bajo nivel socioeconómico<sup>15</sup> 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 Cannon<sup>16</sup> y popularizado por Selye<sup>17</sup>, sigue siendo útil, a pesar de cierta vaguedad conceptual<sup>18</sup>, 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 estrés<sup>16</sup>. De hecho, en sentido estricto, y esto se ha comprobado incluso en experimentación animal<sup>19</sup>, no es el estímulo externo, sino la interiorización de su significado lo que provoca la reacción de estrés<sup>20</sup>. 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 biológica<sup>21</sup> dotándole de significado personal<sup>22</sup>.

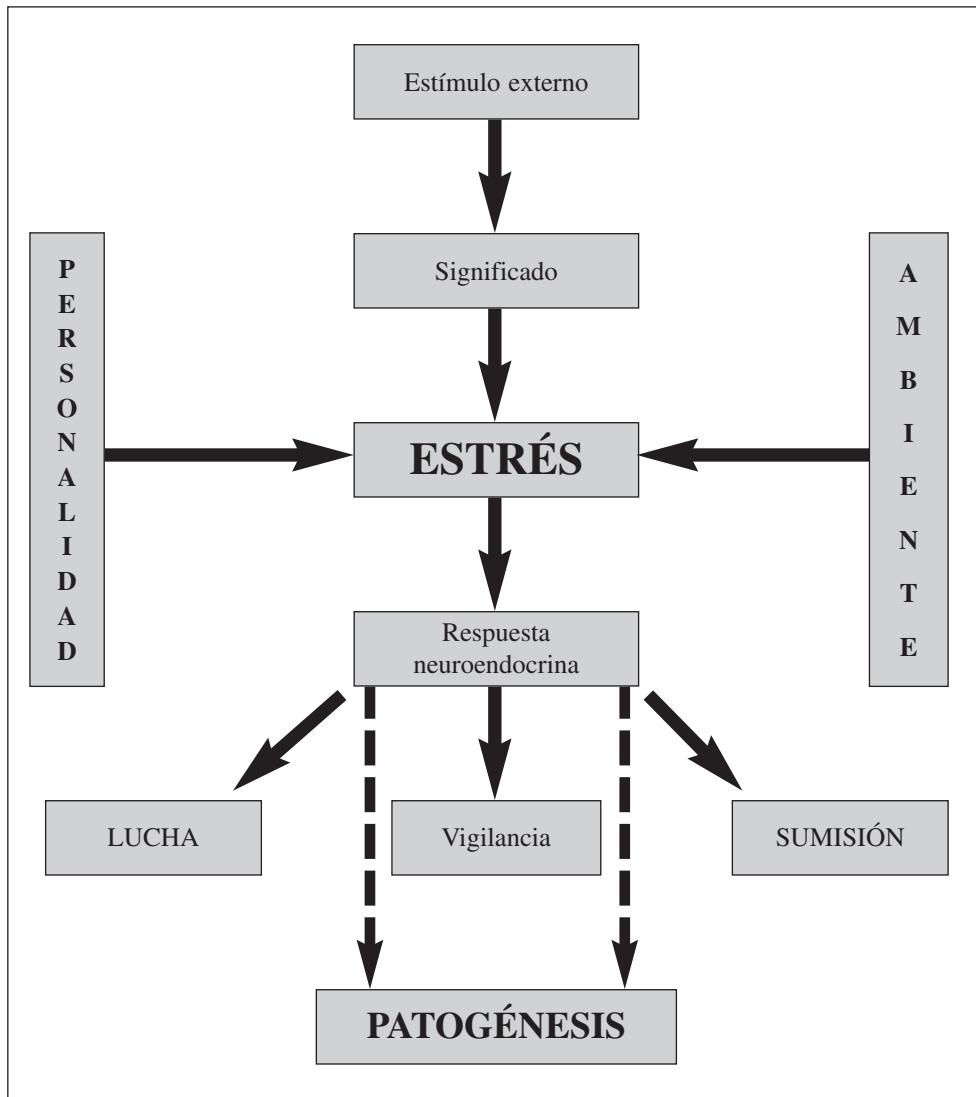


Figura 1.—El estrés como respuesta personal a la agresión externa.

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<sup>8,23</sup>. Sería posible incluso, definir un subsistema relacionado con los afectos negativos, «centros de castigo» (mesocortex orbitario, insular, temporal y piriforme)<sup>24</sup>, 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<sup>25,26</sup>. 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 cortical<sup>25</sup>.

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-

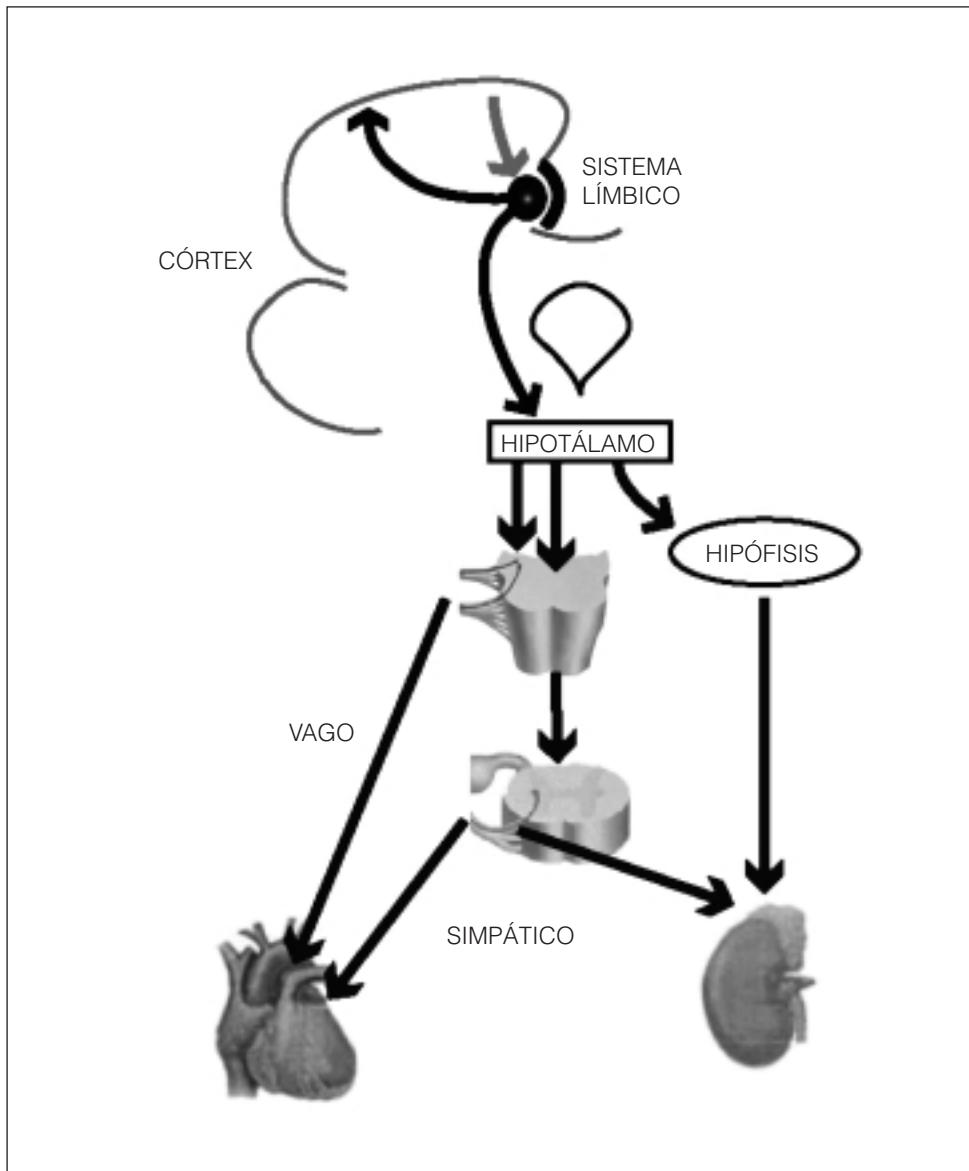


Figura 2.—Anatopuesta emocional.

gánica, «el gesto visceral», que finalmente se articulará en una de las tres reacciones viscerales características: hipófiso-cortico-suprarrenal, vago-insulínica y simpático-adrenérgica<sup>8</sup>.

El hipotálamo<sup>27</sup> 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 inapropiada<sup>28</sup>. Los posibles mecanismos de esta acción serían, básicamente, la iniciación o aceleración del proceso arteriosclerótico, la inducción de isquemia miocárdica, y el desencadenamiento de arritmias<sup>29</sup>.

## 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 hostilidad<sup>30</sup>. 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 años<sup>31</sup>. 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)<sup>32</sup>. 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 resultados<sup>33</sup>. Paralelamente, otros estudios<sup>34-36</sup>, 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 Institute<sup>37</sup>, 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<sup>38,39</sup>. Así, un subgrupo del Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)<sup>40</sup>, 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 reinfarto<sup>41</sup>. Incluso varios estudios<sup>42,43</sup> 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<sup>40,44</sup>. 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 patógenos<sup>45</sup>. Este núcleo tóxico del patrón de conducta tipo A, construido en torno a la hostilidad, puede evaluarse mediante la técnica de entrevista estructurada<sup>46</sup>, o por la subescala Ho (hostilidad) del Minnesota Multiphasic Personality Inventory<sup>45</sup>. Un estudio prospectivo de impecable diseño, el Western Electric Study<sup>47</sup>, 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 MRFIT<sup>48</sup>, y el Western Collaborative Group Study<sup>49</sup>, 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<sup>21,47,50-53</sup>, y los que han sido negativos<sup>54-56</sup> presentan serias deficiencias metodológicas<sup>11,44</sup>. Por otra parte, casi todos los estudios trasversales realizados han encontrado relación entre la severidad angiográfica de la enfermedad coronaria y varias escalas de hostilidad<sup>44</sup>. Recogiendo esta evidencia varias revisiones sistemáticas recientes<sup>7,11,57</sup> apoyan el papel etiológico de la hostilidad en la cardiopatía isquémica (re-

comendación grado B)<sup>7,57</sup>. La relación entre la hostilidad y el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria no está aún suficientemente aclarada<sup>11</sup>, aunque se ha demostrado asociación entre la hostilidad y la reestenosis tras ACTP<sup>58</sup>, y se ha encontrado progresión acelerada de las lesiones arterioscleróticas carotídeas en pacientes con niveles altos de hostilidad<sup>59,60</sup>.

Algunos autores han intentado desmenuzar aún más el concepto de hostilidad<sup>61</sup>, y han aislado componentes más básicos como el « antagonismo no cooperativo»<sup>62</sup>, el « enfado interno»<sup>63</sup>, y el « síndrome enfado-hostilidad-agresión»<sup>64</sup>.

Por otra parte se han propuesto rasgos positivos de personalidad<sup>61</sup>, que tendrían un efecto preventivo sobre la enfermedad coronaria, como la «resistencia psicológica»<sup>65</sup>, la «sensación de coherencia»<sup>66</sup>, la «autoeficacia»<sup>67</sup> o el sentido del humor<sup>68</sup>.

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 alcohol<sup>69</sup> y el tabaquismo<sup>70</sup>. Se ha sugerido<sup>71</sup> 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 vascular<sup>72</sup>, 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<sup>73,74</sup> y una modulación vagal disminuida<sup>74,75</sup>. También están aumentados los niveles de cortisol<sup>73</sup> y la reactividad plaquetaria<sup>76</sup>.

## 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» tradicionales<sup>77</sup>. 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 investigación<sup>78</sup>.

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-

co<sup>79</sup>, 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 Bangor<sup>80</sup>. 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 vecinos<sup>81</sup>. 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 arteriosclerótica<sup>61</sup>.

Varios estudios<sup>11,57</sup> 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 riesgo<sup>18</sup>. Incluso, en animales de laboratorio sometidos a dietas aterogénicas, el trato cariñoso de los cuidadores retrasa la progresión de la enfermedad<sup>82</sup>.

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<sup>7,57,61</sup>.

## DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

Entre los factores psíquicos que se relacionan con la patología coronaria, el estudio de la depresión presenta peculiaridades interesantes<sup>7</sup>, ya que es una patología frecuente, con unos criterios diagnósticos plenamente establecidos<sup>83</sup>, para la que existe tratamiento farmacológico efectivo, y a pesar de ello es insuficientemente diagnosticada por el cardiólogo<sup>12</sup>.

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 infarto<sup>84</sup>. 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<sup>11,57</sup>, 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 dispositivo<sup>85</sup>. 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 coronarias<sup>86</sup>.

Algunos aspectos específicos de la experiencia depresiva como la «falta de esperanza» y el «agotamiento vital» han sido estudiados recientemente. La falta de esperanza<sup>87</sup> 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 cardiovascular<sup>88</sup>.

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 suprarrenal<sup>89</sup>, reactividad plaquetaria aumentada<sup>90</sup> y disfunción parasimpática<sup>91</sup>.

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 súbita<sup>11</sup>. 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 ansiedad<sup>11</sup>, 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 cardíaca<sup>92</sup>, hiperactividad simpática y alteración del control vagal<sup>93</sup>.

## ESTRÉS AGUDO Y CRÓNICO

Ya en la primera descripción clínica del infarto agudo de miocardio, Obratsov y Strazhesko<sup>94</sup> 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<sup>95,96</sup>, 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 limitada<sup>97</sup>. Dos estudios más recientes, el Myocardial Infarction Onset Study<sup>98</sup> y el European TRIMM Study<sup>99</sup>, 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 duración<sup>100</sup>. El riesgo asociado al enfado fue sensiblemente menor en los consumidores habituales de aspirina<sup>98</sup>. En la misma línea, otros estudios han demostrado un claro aumento de la incidencia de IAM tras la muerte de una persona querida<sup>101</sup>, y después de catástrofes naturales<sup>102</sup> o conflictos bélicos<sup>103</sup>.

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 hemodinámicos<sup>11</sup> (aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial) y hemostáticos<sup>11</sup> (hiperviscosidad, hiperfibrinogenemia, y activación plaquetaria) del estrés.

La isquemia miocárdica transitoria asociada al estrés ha sido ampliamente documentada mediante monitorización electrocardiográfica y técnicas de imagen<sup>29</sup> 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 casos<sup>104</sup>. La isquemia así producida es, generalmente, silente, y ocurre a frecuencias cardíacas relativamente bajas<sup>104</sup>. 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 stress<sup>105</sup>, e incluso, se ha descrito un caso de oclusión coronaria de mecanismo probablemente vasoespástico<sup>106</sup>. Además, recientemente, se ha demostrado que el stress agudo es capaz de provocar disfunción endotelial prolongada en sujetos sanos<sup>107</sup>, que podría contribuir al origen de la arteriosclerosis<sup>108</sup>.

También una amplia serie de anécdotas apoya el papel causal del estrés emocional en las arritmias ventriculares y la muerte súbita<sup>6</sup>. Varios estudios epidemiológicos retrospectivos han encontrado un antecedente psicológico relevante entre el 20 y el 50% de los pacientes con taquicardia ventricular o muerte súbita<sup>109-111</sup>, aunque las obvias limitaciones metodológicas (sesgo de recuerdo, falta de controles) hacen imposible determinar el riesgo relativo<sup>12,112</sup>. 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 ventricular<sup>113</sup> 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<sup>113,114</sup>.

El mecanismo arritmogénico del estrés, en parte, estaría mediado por su capacidad de inducir isquemia<sup>115</sup>, 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<sup>116,117</sup> y favorece la fibrilación ventricular en un modelo de isquemia aguda<sup>118</sup>. Recientemente, se ha demostrado que en pacientes con desfibrilador automático implantable, el estrés modifica las propiedades eléctricas del corazón sin inducir isquemia<sup>119</sup>. Esta acción proarrítmica directa del estrés psíquico agudo, se ejercería, predominantemente, a través de la activación del sistema simpático<sup>119</sup>, y así, en varios modelos experimentales se ha constatado que el tratamiento betabloqueante protege de los efectos arritmogénicos del estrés<sup>116,117</sup>.

Un efecto menos conocido del estrés agudo intenso, es la producción de lesión miocárdica en la miocardiopatía aguda de estrés<sup>120</sup>. Este cuadro clínico<sup>121</sup>, no infrecuente en Japón<sup>122,123</sup> (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<sup>122,123</sup>.

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 endotelial<sup>124</sup> y arteriosclerosis extensa<sup>125</sup>. En conejos blancos de nueva Zelanda, las condiciones de apiñamiento producen una forma de cardiopatía de elevada mortalidad<sup>126</sup>. 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 ratas<sup>127</sup>, 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 resultados<sup>128</sup>. 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 Karasek<sup>129</sup>, 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<sup>129,130</sup>. Otros aspectos del puesto de trabajo, como los turnos rotatorios y el trabajo contra reloj, también se asocian a alta incidencia de patología coronaria<sup>131</sup>.

El estrés crónico ejercería su efecto negativo sobre el aparato cardiovascular elevando la tensión arterial<sup>132</sup> y activando el eje simpático-adrenal<sup>28</sup>. En mujeres premenopáusicas, el estrés crónico podría provocar un estado de disfunción ovárica subclínica, que favorecería la progresión de la arteriosclerosis<sup>11</sup>.

## 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 cardiopatía<sup>12</sup>. 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 digital<sup>12</sup>.

### 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 medición<sup>133</sup>.

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<sup>134, 135</sup>. 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 ADT<sup>134</sup>.

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 individualizada<sup>136</sup>.

### 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 ortostática<sup>136</sup>. 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 neurológicos<sup>135</sup>. 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. 2<sup>nd</sup> 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](http://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 <sup>99m</sup>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 <sup>111</sup>In-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.