

Miocardiopatía dilatada por consumo de cocaína

CARLOS B. ALVAREZ, MARCELO PETTINARI, SERGIO NIJENSOHN, CARLOS KILLINGER, JOSE MILEI, PABLO CHIALE

RESUMEN

La miocardiopatía dilatada es una patología de observación frecuente en los adictos a la cocaína. Su cuadro anatomopatológico es patognomónico y el interés del caso que presentamos radica en que reúne todos los elementos característicos. La respuesta a la dobutamina en el eco estrés, las alteraciones segmentarias de la perfusión con arterias coronarias sin lesiones angiográficas y la pérdida de la arquitectura sarcomérica unida a las profundas alteraciones mitocondriales con aumento de la fibrosis intersticial en ausencia de infiltrados linfocitarios fueron los hallazgos sobresalientes e indican la evolutividad crónica de esta cardiopatía. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 729-734.

Palabras clave Miocardiopatías - Insuficiencia cardíaca - Cocaína

CASO CLINICO

Un paciente joven, consumidor habitual de cocaína por vía inhalatoria durante 17 años y un episodio de consumo reciente comprobado por dosaje en plasma, ingresó en la Unidad Coronaria por un cuadro de descompensación hemodinámica con taquicardia ventricular multiforme (*torsades de pointes*) que revirtió con la administración endovenosa de 5 mg de atenolol en dos oportunidades y oxigenoterapia. La persistencia del cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva severa motivó la suspensión del betabloqueante y el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (enalapril) y diuréticos (furosemida), lo que permitió lograr un balance hídrico negativo de 10 litros en 72 horas, con la mejoría consiguiente del cuadro clínico, aun cuando persistiera en clase funcional III de la NYHA.

El ECG en ritmo sinusal, a una frecuencia de 93 latidos por minuto, mostró signos de agrandamiento auricular izquierdo y la radiografía del tórax, un aumento importante del índice cardiorácico a expensas del ventrículo izquierdo. Los exámenes habituales de laboratorio fueron normales y se detectaron anticuerpos antimúsculo liso (inmunofluorescencia indirecta). En cambio, no se observaron anti-

cuerpos contra miocardio y músculo estriado y los anticuerpos antirreceptores betaadrenérgicos fueron ligeramente positivos.

El electrocardiograma de señal promediada fue normal y el electrocardiograma de Holter mostró un rango de variación cronotrópica disminuido, con una frecuencia cardíaca media de 105 latidos por minuto y extrasístoles auriculares aisladas y poco frecuentes.

En el ecocardiograma bidimensional se halló una dilatación leve del ventrículo izquierdo con predominio del eje largo (8,4 cm; VN hasta 7,5 cm), hipocinesia severa apical, inferior lateral y anterior, y dilatación auricular izquierda (5,0 cm). Estos hallazgos indicaron la presencia de una miocardiopatía dilatada con compromiso segmentario múltiple y depresión severa de la función sistólica.

Se efectuó un eco estrés con dobutamina (5, 10, 20 y 40 gammas/kg/minuto por vía endovenosa) para evaluar la reserva contráctil. En las imágenes basales se observó hipomotilidad anterior (apical, media y basal), lateral (media y apical), inferior (basal y media) y septal (media y apical). Todos los segmentos mejoraron con 20 y 40 gammas de dobutamina, salvo el inferobasal (Figura 1). El puntaje basal fue de 1,65% y en el estrés máximo, de 1,06.

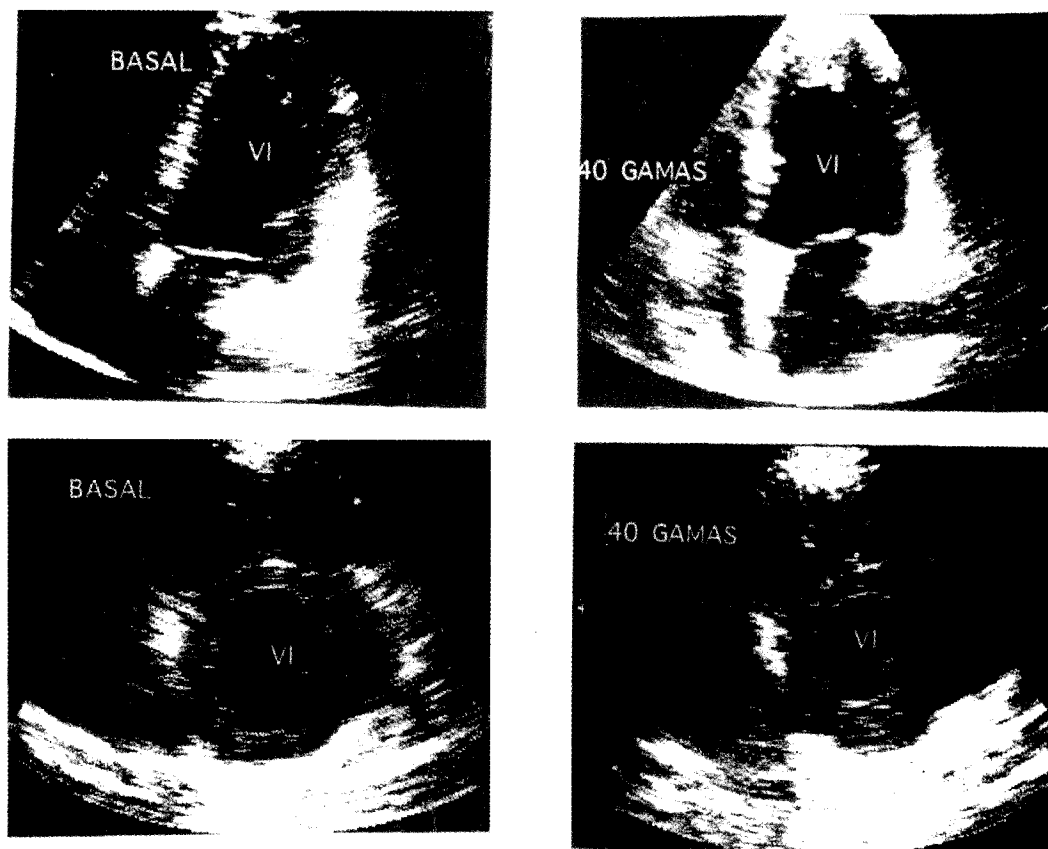


Fig. 1. Vista de 4 cámaras apical (arriba) y vista eje corto paraesternal izquierdo (abajo) en condiciones basales y durante la infusión endovenosa de 40 mg de dobutamina; la reducción del tamaño de la cavidad ventricular izquierda es evidente en fin de sístole.

El estudio de perfusión miocárdica SPECT multigatillado con Tc 99 sestamibi en reposo (Figura 2) mostró defectos de perfusión en la región inferoseptal, desde el ápex hasta la base del ventrículo izquierdo, con deterioro global significativo de la motilidad parietal. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 27%, con un volumen de fin de diástole de 360 ml, un volumen de fin de sístole de 254 ml y un volumen de expulsión sistólica de 107 ml.

Teniendo en cuenta los resultados precedentes se indicó un estudio hemodinámico y coronariográfico, que no reveló lesiones coronarias angiográficamente significativas (Figura 3). El ventriculograma mostró hipocinesia severa anterolateral, apical, medio-diafragmática, septoapical y posterolateral y leve en los segmentos restantes (Figura 3). Los volúmenes de fin de sístole y fin de diástole se hallaron ostensiblemente aumentados, con hipertensión pulmonar leve (42/20/27 mm Hg).

Durante el estudio hemodinámico se obtuvieron cinco tomas de biopsia endomiocárdica para microscopia óptica, electrónica e histoquímica. En el examen histológico convencional se hallaron áreas

con estructura miocárdica relativamente conservada, miocitos de espesor variable, zonas con núcleos anómalos y vasos linfáticos dilatados, fibrosis perivascular, infiltrado intersticial escaso y congestión venulocapilar (Figura 4). Con el colorante tricrómico de Mallory se observó un aumento muy discreto del tejido intersticial, áreas de reemplazo de los miocitos en forma individual, zonas de hemorragia y una banda, con un espesor aproximado al de 2 a 3 miocitos, reemplazada por tejido fibroso.

El estudio inmunohistoquímico y la marcación con desmina mostraron bandas de hipercontracción focales y glóbulos paranucleares (Figura 4). No se halló miocitólisis coagulativa ni degeneración vacuolar con actina ni con desmina, ni infiltrados linfocitarios. El CD 34 mostró vascularización dentro de los límites normales sin hiperplasia de los pequeños vasos (Figura 4).

La microscopia electrónica reveló, en algunas secciones ultraestructurales, conservación relativa de la estructura contráctil con discreta hipercontracción sarcomérica y mitocondrias de tamaño muy dispar con edema discreto entre las cristas (Figura 5, izquierda). También se observó edema citosólico modera-

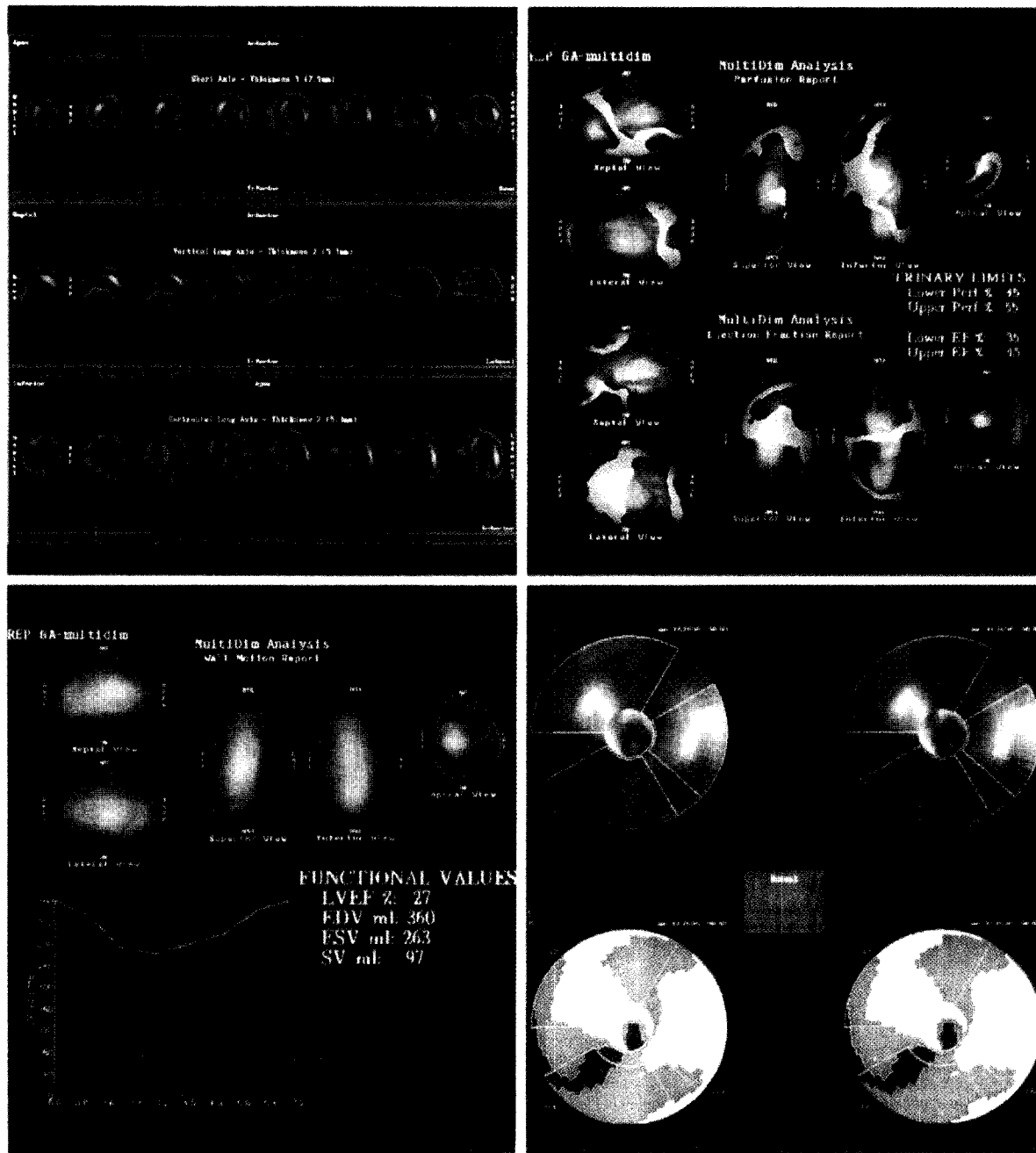


Fig. 2. Estudio de perfusión miocárdica SPECT multigatillado con cortes ortogonales (arriba, izquierda), sistema de reconstrucción tridimensional (arriba, derecha), estudio de la función ventricular (abajo, izquierda) y mapa polar (abajo, derecha). Véase la descripción en el texto.

do. En otras secciones se hallaron áreas con pérdida de la arquitectura sarcomérica, fragmentación y dislocación de los sarcómeros y mitocondrias con diferentes tamaños, la mayoría de las cuales presentaron edema marcado con ruptura de las membranas internas y aspecto vacuolado (Figura 5, derecha).

Con todos estos elementos de juicio se arribó al diagnóstico de miocardiopatía dilatada por abuso de cocaína, parcialmente reversible con el abandono de la adicción, y se indicó tratamiento conven-

cional de la insuficiencia cardíaca con enalapril 10 mg, furosemida 20 mg, AAS 100 mg y carvedilol 6,5 mg diarios, ejercicios de rehabilitación cardiovascular y tratamiento específico para la adicción.

COMENTARIO

El marcado incremento en el consumo de cocaína observado en los últimos años ha conducido al diagnóstico más precoz de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con esta adicción. Estas inclu-

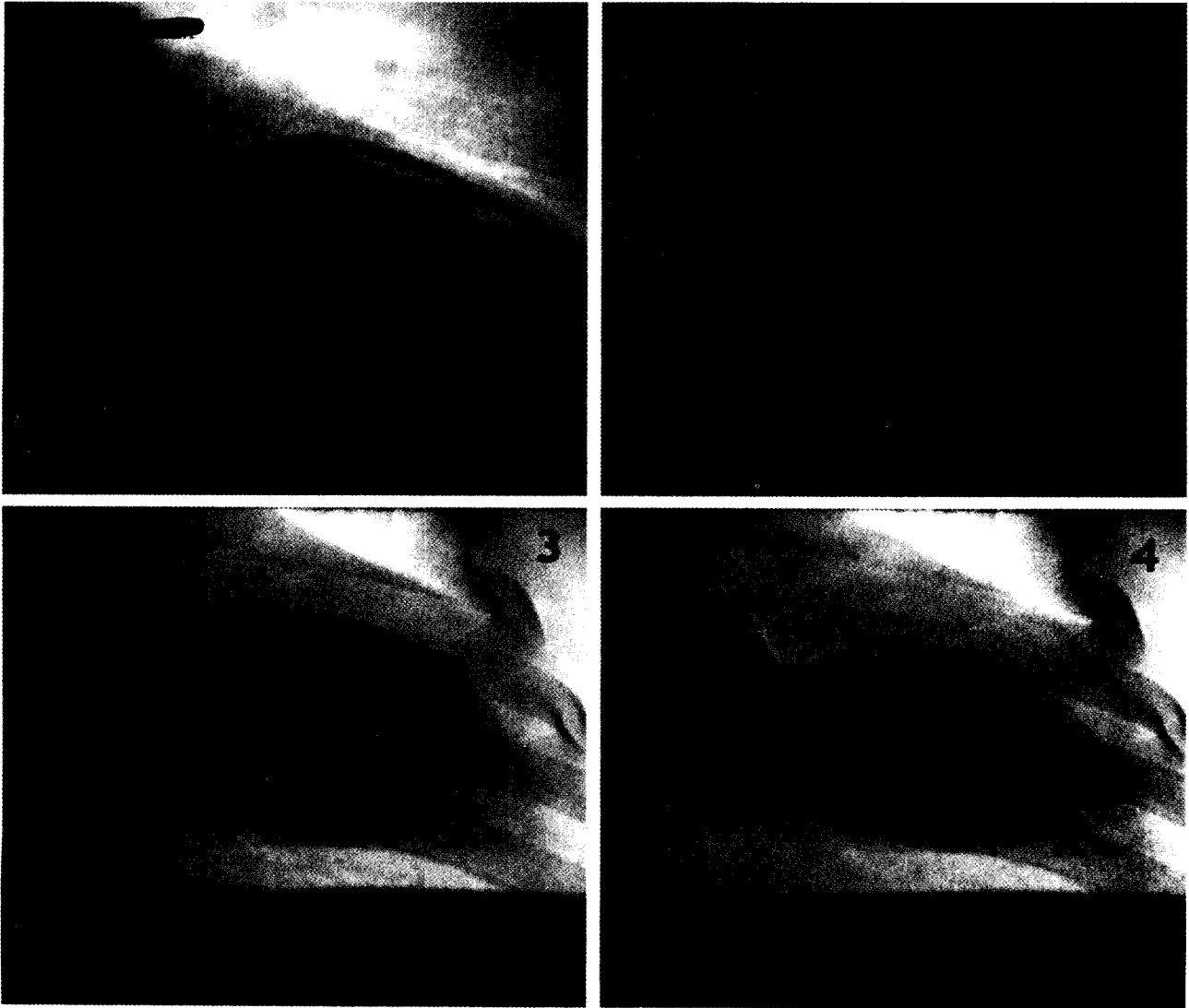


Fig. 3. Ausencia de lesiones angiográficas en las arterias coronarias (arriba) y alteraciones de la motilidad parietal en el ventriculograma (abajo). 1: Coronaria izquierda. 2: Coronaria derecha. 3: Ventriculograma en sístole. 4: Ventriculograma en diástole.

yen isquemia e infarto de miocardio, miocarditis, miocardiopatía dilatada, arritmias, endocarditis, hipertrofia ventricular izquierda, neumopericardio y muerte súbita. Aunque los mecanismos involucrados son múltiples, muchas de las manifestaciones cardiovasculares en los adictos a la cocaína son causadas, parcial o totalmente, por el aumento de la actividad adrenérgica que obedece al bloqueo de la recaptación de catecolaminas inducida por la droga. (1) En condiciones experimentales se ha podido demostrar que la administración crónica de cocaína produce cambios biomoleculares semejantes a la sobrecarga hemodinámica, como el aumento en la expresión del RNA mensajero del factor natriurético auricular o de la cadena pesada de la alfa-miosina, que cambia a beta-miosina. (2) En 26 sujetos que sufrieron muerte súbita asociada con abuso de cocaína

se mostró que el exceso de catecolaminas inducido por la droga es el responsable de la miocitólisis coagulativa. En realidad, los cambios morfológicos, como la dilatación focal del retículo sarcoplasmático, el desorden miofibrilar y las alteraciones mitocondriales caracterizadas por la inhibición del transporte de electrones son los responsables de los cambios funcionales profundos del miocardio. (3, 4) Recientemente también se describieron necrosis miocárdica focal y fibrosis segmentaria. (5)

En nuestro caso, las vistas ecográficas apical y paraesternal del ventrículo izquierdo evidenciaron trastornos extensos de la contractilidad, que remedan la cardiopatía isquémica por su carácter parcelar. Esto se asoció con una depresión marcada de la fracción de eyección ventricular. Las alteraciones regionales supondrían la presencia de lesiones sig-

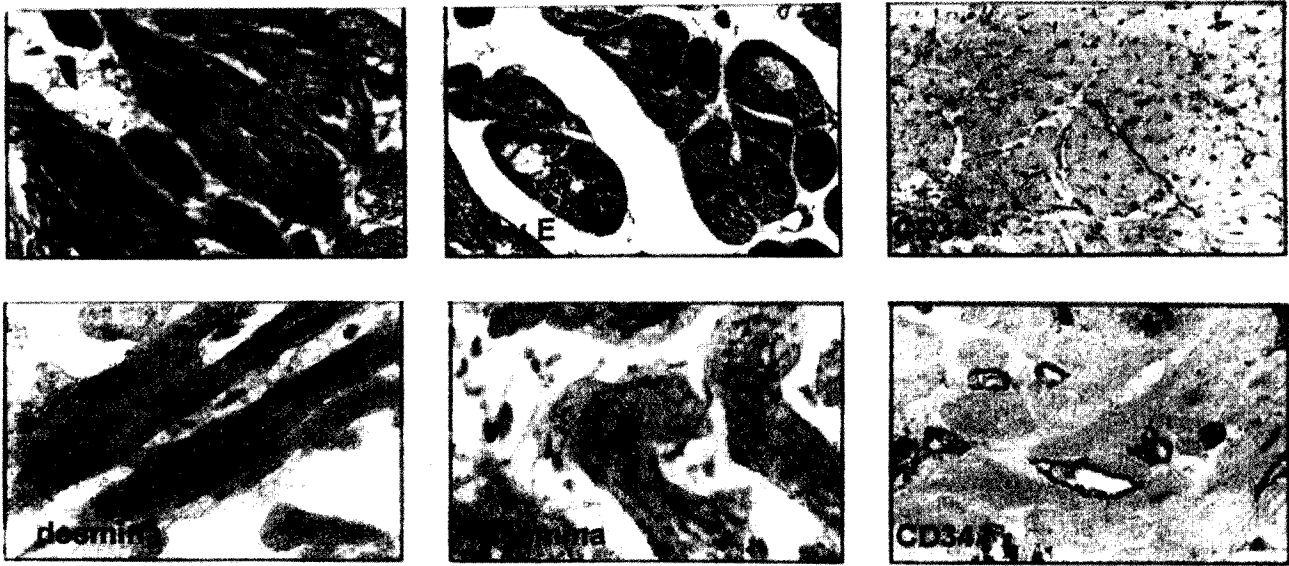


Fig. 4. Hematoxilina-eosina: aumento del tejido conectivo con reemplazo parcial del parénquima sin infiltrados linfocitarios. La marcación con desmina muestra bandas de hipercontracción (izquierda). El CD 34 muestra vascularización dentro de límites normales sin hiperplasia de los pequeños vasos.

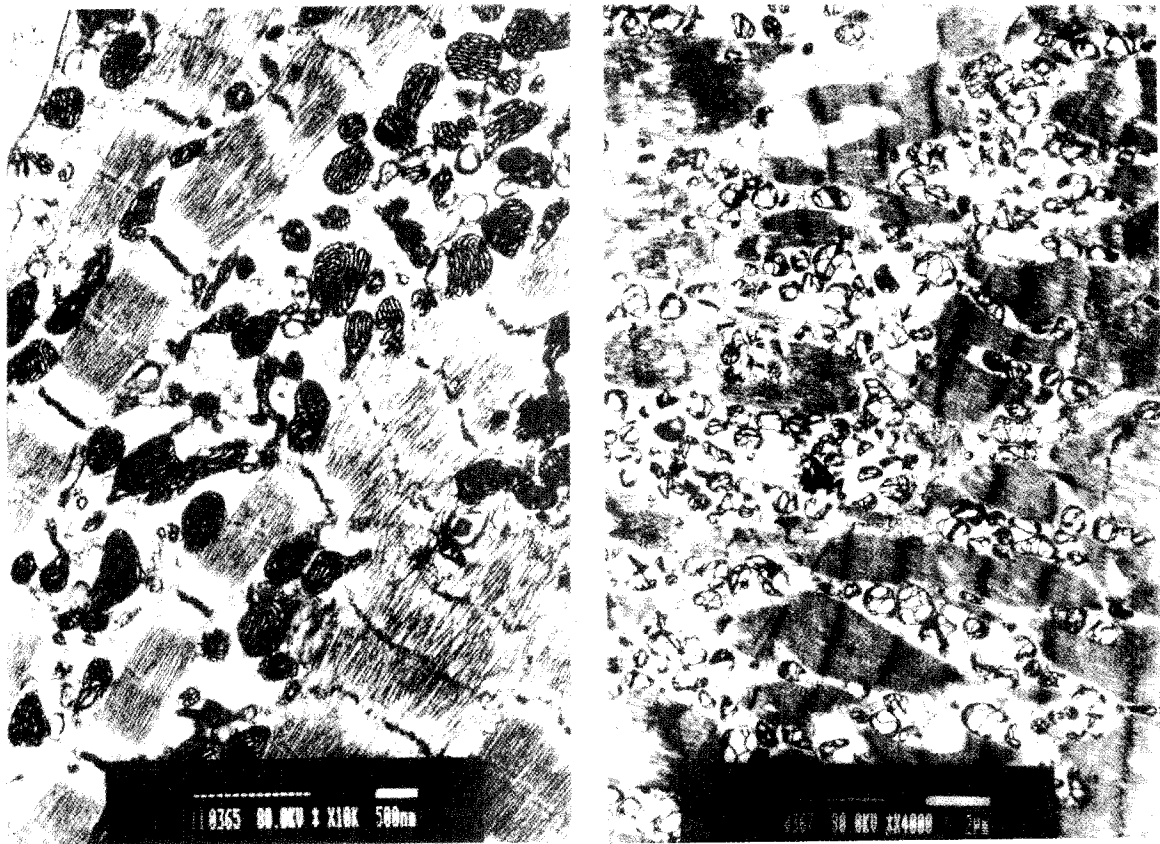


Fig. 5. La microfotografía electrónica de la izquierda corresponde a un sector del miocardio con estructura relativamente conservada y permite apreciar, en forma comparativa, las profundas anomalías morfológicas mitocondriales que se observan en la microfotografía electrónica de la derecha, obtenida de una región del miocardio afectada. En esta última es evidente la vacuolización de las mitocondrias (flechas).

nificativas en dos o más vasos coronarios; sin embargo, la ausencia de estenosis angiográficas en las arterias y las ramas coronarias son una evidencia incuestionable de que las lesiones miocárdicas obedecían a una agresión tóxica directa de la cocaína sobre el músculo cardíaco.

Es importante señalar que los signos de viabilidad miocárdica en los segmentos comprometidos, observados en el eco estrés con dobutamina en dosis bajas, sugieren la reversibilidad del proceso miocardiopático generado por la cocaína.

La mayoría de los efectos cardíacos de la cocaína podrían explicarse por dos mecanismos. El primero, la capacidad de la droga para bloquear los canales de sodio (efecto estabilizante de la membrana propia de los anestésicos locales) y el segundo, el bloqueo de la recaptación de catecolaminas en la neurona presináptica, ya mencionado, con agresión hiperadrenérgica del miocardio, que conducen a la miocardiopatía dilatada y la muerte súbita.

No se conoce un tratamiento específico que evite o revierta la cardiotoxicidad de la cocaína, aunque se considera que los antagonistas del calcio, los alfa-bloqueantes, los nitratos y la terapéutica trombolítica tendrían utilidad en la etapa aguda.

El empleo de los betabloqueantes está sujeto a controversias, ya que podrían empeorar el flujo coronario, (6) si bien se ha demostrado que el excesivo tono simpático sería el responsable de algunos casos de disección aórtica, situación en la cual estos fármacos tendrían un efecto beneficioso. (7) Uno de los responsables más conocidos de la muerte súbita que ocurre en los consumidores de cocaína es el metabolito llamado "cocaetileno", producto de la transformación hepática concomitante del alcohol y la cocaína que, por su alta cardiotoxicidad, es capaz de producir miocarditis, miocardiopatía dilatada y arritmias ventriculares que amenazan la vida. (8) Si bien parecería que la mayoría de los trabajos demuestran que la morbilidad y la mortalidad asociadas con el abuso de cocaína tendrían una conexión indudable con la presencia de espasmo coronario y/o infarto de miocardio, los estudios efectuados con biopsia endomiocárdica indican que la miocarditis focal y la miocardiopatía dilatada se deben, como en el caso clínico presentado, a un efecto tóxico directo sobre el miocardio. (9) Es interesante señalar que los tratamientos intentados para la desintoxicación con bromocriptina, norepinefrina y últimamente con risperidona, un antagonista de los receptores dopaminérgicos D2, han brindado un éxito relativo. (10) De cualquier manera, las manifestaciones cardiovasculares de la cocaína, y en especial la miocardiopatía dilatada, pueden ser reversibles en ciertos

grados con el abandono de la adicción, pero se ha demostrado su recurrencia al retomar el hábito.

SUMMARY

DILATED MYOCARDIOPATHY DUE TO COCAINE ABUSE

Dilated cardiomyopathy is frequently seen in cocaine addicts. The anatomopathological lesions are characteristic, and the relevance of the reported case lies in the presence of most of the features distinctive of this illness. The response to dobutamine in the echo-stress test, the segmentary alteration of myocardial perfusion with angiographically normal coronary arteries, the loss of the sarcomeric structure coupled with deep mitochondrial alterations, and the interstitial fibrosis without lymphocyte infiltration where the most outstanding findings and reveal the chronic character of cocaine induced cardiomyopathy.

Key words Myocardiopathies - Heart failure - Cocaine abuse

BIBLIOGRAFIA

1. Freire Castrosero E, Penas Lado M, Castro Beiras A. Pathology of the heart of non cardiac origin VIII. Cocaine and the heart. *Rev Esp Card* 1998; 51: 396-401.
2. Besse S, Assayag P, Latour C y col. Molecular characteristics of cocaine-induced cardiomyopathy in rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 338: 123-129.
3. Fineschi V, Wetli CV, DiPaolo M y col. Myocardial necrosis and cocaine. A quantitative-morphologic study in 26 cocaine-associated deaths. *Int J Legal Med* 1997; 110: 493-498.
4. Knuepfer MM, Branch CA, Gan W y col. Cocaine induced myocardial ultrastructural alterations and cardiac output responses in rats. *Exp Mol Pathol* 1993; 59: 155-168.
5. Yuan C, Acosta D Jr. Effect of cocaine on mitochondrial electron transport chain in primary cultures of neonatal rat myocardial cells and in isal: Mitochondrial preparations. *Drug Toxics* 2000; 23: 339-348.
6. Kloner RA, Hale S, Alker K y col. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation* 1992; 85: 407-419.
7. Chakko S, Fernández A, Mellman TA y col. Cardiac manifestations of cocaine abuse; a cross sectional study of asymptomatic men with history of long-term abuse of "crack" cocaine. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1168-1174.
8. Bunn WÁ, Giannini AJ. Cardiovascular complications of cocaine abuse. *Am Fam Physician* 1992; 46: 769-773.
9. Peng SK, French WJ, Pelikan PC. Direct cocaine cardiotoxicity demonstrated by endomyocardial biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 842-845.
10. Grabowski J, Rhoades H, Silverman P y col. Risperidone for the treatment of cocaine dependence. Randomized double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 305-310.
11. Willens HJ, Chakko SC, Kessler KM. Cardiovascular manifestation of cocaine abuse. A case of recurrent dilated cardiomyopathy. *Chest* 1994; 106: 594-600.