

Necrosis miocárdica y disfunción biventricular severa en el contexto de abuso crónico de efedrina

Myocardial necrosis and severe biventricular dysfunction in the context of chronic ephedrine abuse

EFRÉN MARTÍNEZ-QUINTANA*;
FAYNA RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ**; JAVIEL CUBA-HERRERA*

* Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España.

** Unidad de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Enviar correspondencia a:
Efrén Martínez Quintana
c/ Alcalde Ramírez Bethencourt 10 3-A CP: 35003 Las Palmas de Gran Canaria. España.
E-mail: efrénmartínezquintana@yahoo.es

recibido: noviembre 2008
aceptado: septiembre 2009

RESUMEN

La efedra es un compuesto similar a la anfetamina con un potente efecto simpaticomimético. La efedrina, su componente activo, es usado ampliamente para reducir peso, mejorar la forma atlética o como componente de algunos fármacos. Los efectos cardiovasculares de la efedrina incluyen taquicardia, aumento de la contractilidad miocárdica, vasoconstricción arterial e hipertensión arterial, efectos por los que suele ser usada terapéuticamente. Sin embargo, también puede producir efectos adversos tales como neuropatía, miopatía, psicosis, adicción, accidentes cerebrovasculares, insomnio, miocarditis, arritmias, infarto de miocardio o muerte súbita.

Presentamos el caso de un paciente con antecedentes psiquiátricos, que desarrolló fallo cardíaco congestivo y edema agudo de pulmón en el contexto de disfunción biventricular severa y necrosis miocárdica secundaria a abuso crónico de efedrina. Otras causas de miocardiopatía dilatada, tales como alcoholismo, autoinmunidad, hemocromatosis, alteraciones tiroideas, miocarditis bacteriana o viral y enfermedad arterial coronaria fueron descartadas. Tras cinco años de abandono total del fármaco, el paciente se encuentra libre de síntomas con recuperación parcial de la fracción de eyección ventricular izquierda.

Palabras clave: *Efedrina, efedra, necrosis, infarto, miocardio, adicción*

ABSTRACT

Ephedra is an amphetamine-like compound with a potent sympathomimetic effect. Ephedrine, its active component, is widely used for weight loss, to enhance athletic performance or as component of some drugs. Its cardiovascular effects include tachycardia, increased inotropy, arterial vasoconstriction and hypertension, and these are the effects for which it is used therapeutically. However, it can also cause adverse effects, such as neuropathy, myopathy, psychosis, addiction, stroke, insomnia, myocarditis, arrhythmias, myocardial infarction or sudden death. We present the case of a patient, with pre-existing psychiatric conditions, who developed congestive heart failure and pulmonary oedema in the context of severe biventricular dysfunction and myocardial necrosis secondary to longstanding ephedrine abuse. Secondary causes of dilated cardiomyopathy such as alcohol abuse, autoimmunity, hemochromatosis, thyroid alterations, viral or bacterial myocarditis and coronary heart disease, were ruled out. Five years after total cessation of use of the drug containing ephedrine, the patient is symptom-free, with partial recovery of left ventricular ejection fraction.

Key words: *Ephedrine, ephedra, necrosis, infarction, myocardial, addiction.*

INTRODUCCIÓN

La hierba Ma Huang (Ephedra) ha sido usada en medicina china durante miles de años para los espasmos bronquiales y como estimulante del sistema nervioso. Durante los años 90 se generalizó su uso para perder peso, mejorar la forma atlética o como componente de algunos fármacos^{1,2}.

Su componente activo es la efedrina que se define como un compuesto simpaticomimético mixto que actúa aumentando la liberación de noradrenalina de las neuronas simpáticas y estimulando los receptores alfa y beta adrenérgicos. La combinación de los efectos adrenérgicos y dopaminérgicos conllevan a corto plazo a una mejoría en el estado de ánimo con aumento de la actividad y disminución del cansancio y la necesidad de sueño³. Sin embargo su potente efecto simpaticomimético es causante de neuropatía, miopatía, psicosis, insomnio o accidentes cerebrovasculares. Cardiológicamente puede producir miocarditis, arritmias, infarto de miocardio o muerte súbita.

MÉTODOS

Se realizó historia clínica completa con valoración de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaco u otros hábitos tóxicos como el consumo de alcohol o drogas (ej: cocaína, heroína, anfetamina, cannabis o drogas de diseño), la existencia de alergias, el tratamiento habitual o los antecedentes personales y familiares, tanto somáticos como psiquiátricos, que tenía el paciente.

Se realizó un estudio analítico general con determinación de glucosa, creatinina, iones, calcio, fosfato, enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina y LDH), hemograma completo, pruebas de coagulación, albúmina y pre-albúmina, patrón de hierro, hormonas tiroideas (T4 libre, T3 total y hormona tireostimulante), somatomedina C (IGF-1), inmunoglobulinas, complemento y carnitina libre en suero. Se realizó serología para descartar posibles causas de miocarditis incluyendo serología vírica (Ac Picornavirus, Ac Adenovirus, Ac IgM Herpes simples, antígeno superficie virus Hepatitis B, Ac core virus hepatitis B, Ac IgG virus Hepatitis C y Ac "despistaje" virus VIH), serología bacteriana (serología reagínica (R.P.R.), serología Treponémica (T.P.H.A.), Ac. IgG B. Burgdorferii, Ac IgM B. Burgdorferii, Ac. Micoplasma pneumoniae y Ac. Coxiella burnettii) y serología parasitaria (Ac IgG Toxoplasma).

También se llevó a cabo control ergométrico, holter de 24 horas, ecocardiografía, isotópicos cardiacos (Spect MIBI con Tecnecio⁹⁹) y TAC multicorte (64 cortes) para descartar la existencia de enfermedad coronaria subyacente.

Desde el punto de vista psiquiátrico, se utilizó los criterios diagnósticos de trastornos mentales de la DSM IV para la clasificación de la patología psiquiátrica que presentaba el paciente, determinándose el tiempo de evolución, las características clínicas y tratamiento prescrito para dicho cuadro. Igualmente se especificó de modo detallado el motivo de inicio de consumo crónico y abusivo de fármacos, el tiempo de

evolución de dicho consumo, así como el consumo de otros fármacos o tóxicos concomitantes.

RESULTADOS

Paciente varón blanco de 44 años, sin factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes personales ni familiares de cardiopatía, que acude a urgencias por clínica de fallo cardiaco derecho y disnea progresiva de meses de evolución hasta hacerse de reposo, evidenciándose a su llegada datos clínicos y radiológicos de edema agudo de pulmón. En control ecocardiográfico se evidenció dilatación y disfunción biventricular global severa con fracción de eyección ventricular izquierda del 30% con necrosis inferior electrocardiográfica y enzimas cardiacas normales.

El paciente refería antecedentes de agorafobia y no salir de casa salvo para acudir a su psiquiatra, presentando de forma asociada angustia inesperada recidivante, inquietud a presentar nuevas crisis y preocupación y cambio de comportamiento en relación a éstas. También comentaba consumo abusivo de Bisolvón Compositum® en los últimos años, acompañado de Actrón compuesto® y Frenadol complex®, aunque negaba el consumo de otro tipo de drogas. No refería antecedentes familiares psiquiátricos.

El paciente fue diagnosticado de agorafobia, descartándose el efecto fisiológico directo de sustancias como drogas o fármacos o de enfermedades médicas concomitantes como hipertiroidismo. Igualmente se descartó la presencia de otros trastornos mentales como fobia social, fobia específica, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos por stress post-traumático o trastorno de ansiedad por separación. (Criterio diagnóstico DSM IV: F40.01 Trastorno de angustia con agorafobia [300.21]).

Desde el punto de vista psiquiátrico el paciente no presentaba alteración del estado de conciencia, orientación, atención, memoria, pensamiento, lenguaje, sueño, percepción o conducta motora, sexual o alimentaria.

Al referir consumo abusivo de Bisolvón Compositum® en los últimos años, se le realizó un modelo de entrevista conductual para determinar la naturaleza, gravedad y generalidad del problema. El paciente refería haber iniciado el uso de fármacos como Actrón compuesto® y Frenadol complex® para el alivio ocasional de cefaleas y que tras cuadro cataral comenzó a tomar Bisolvon Compositum®. Con la combinación de los tres fármacos el paciente refería encontrarse mejor "con más energía, vitalidad y fuerza", motivo por el cual fue aumentando de forma progresiva la toma de Bisolvón Compositum® de unas cucharadas a 2 botellas diarias (1 botella de 125 ml/día de Bisolvon Compositum®, fármaco utilizado como antitusivo, contiene por cada 5 ml: 2.5 mg de clorhidrato de bromhexina, 7.5 mg de clorhidrato de difenhidramina, 7.5 mg de clorhidrato de efedrina y 10 mg clorhidrato de codeína). A ello solía añadir la toma de 2 comprimidos efervescentes de Actrón compuesto® (267 mg ácido acetilsalicílico, 133 mg paracetamol y 40 mg cafeína) y 1 ó

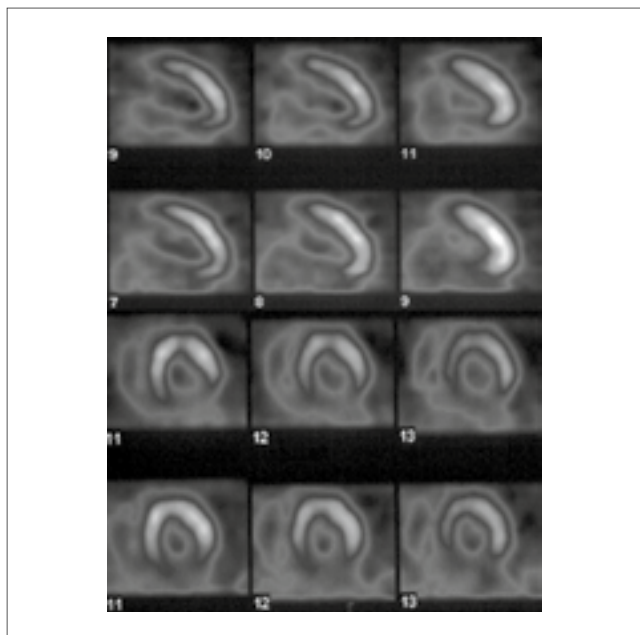


Figura 1: Spect MIBI con Tecnecio⁹⁹ mostrando necrosis miocárdica inferior.

2 sobres de Frenadol complex® (250 mg ácido ascórbico, 30 mg citrato de cafeína, 4 mg maleato de clorfernamina, 20 mg bromhidrato de dextrometorfano y 650 mg paracetamol) diariamente durante un período total de 15 años, comentando que si los dejaba de tomar presentaba ansiedad "como si tuviese el mono", siendo consciente de la adicción que los fármacos le producían.

Desde el punto de vista cardiológico, se descartaron causas secundarias de miocardiopatía dilatada como consumo de alcohol, drogas, autoinmunidad, hemocromatosis, alteraciones tiroideas o miocarditis. Las pruebas analíticas al ingreso se encontraron dentro de la normalidad salvo por la elevación de la GGT (196 u/L), LDH (511 u/L) y fosfatasa alcalina (433 u/L), disminución de marcadores nutricionales como la prealbumina (10.8 mg/dl) y un índice de Quick bajo (62%) en el contexto de hígado de estasis e insuficiencia cardíaca congestiva, mostrando la ecocardiografía dilatación y disfunción global severa de ambos ventrículos.

Tras tratamiento diurético intravenoso durante su ingreso hospitalario, el paciente mejoró progresivamente, pautándosele al alta tratamiento con diuréticos (furosemida 40 mg/24h), IECA (fosinopril 20 mg/24) y digoxina 0.25 mg/24 h, insistiéndosele en el abandono total del Bisolvón Compositum®.

Cinco años después el paciente no ha vuelto a tomar Bisolvón Compositum®, Actron compuesto® ni Frenadol complex® y se encuentra en grado funcional I/IV de la NYHA. Ecocardiográficamente ha recuperado parcialmente la función ventricular (fracción de eyección ventricular izquierda del 38%) aunque con persistencia de aquiescencia en territorio inferior. El Spect MIBI con Tc⁹⁹ mostró hipoperfusión severa sin reversibilidad en cara inferior (Figura 1) con coronarias sin lesiones significativas en el TAC multicorte. En la actualidad el paciente se encuentra bajo tratamiento cardiológico para disfunción ventricular izquierda con ARA II (ibersartan 300 mg/ 24 horas),

β bloqueantes (carvedilol 6.25/ 12 horas), A.A.S. 300 mg/ 24 horas, calcio antagonistas (amlodipino 10 mg/24 horas), diuréticos (furosemida 40 mg/ 24 horas) y potasio en jarabe 1 cucharada/ 24 horas. Desde el punto de vista psiquiátrico el paciente toma citalopram 30 mg/ 24 horas, lormetazepam 1mg /24 horas y diazepam 5 mg / 24 horas.

DISCUSIÓN

La efedrina es un agonista directo de los receptores simpáticos alfa y beta que causa liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas presinápticas simpáticas. El mecanismo del daño miocárdico causado por la sobredosis de efedrina es probablemente similar al de la cocaína, produciendo vasoconstricción coronaria difusa, disminución de la perfusión miocárdica, aumento del gasto cardíaco e infarto de miocardio⁴⁻⁶.

Varias causas se han descrito en relación a la aparición de eventos coronarios en pacientes con consumo de efedrina. Kranjec et al.⁵ informaron de un infarto de miocardio en un atleta joven tras el consumo de efedrina, evidenciándose una lesión coronaria no significativa trombótica sin datos de rotura de placa. Cockings et al.⁶, sin embargo, evidenciaron disfunción ventricular izquierda severa, en el contexto de daño miocárdico difuso, en un paciente que ingresó por clínica de edema agudo de pulmón tras el consumo intravenoso de efedrina. To et al.⁷, por su parte, describieron la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en una paciente joven con consumo crónico de efedrina.

A nuestro paciente se le realizó un estudio completo para descartar causas secundarias de miocardiopatía dilatada, resultando negativas todas las pruebas realizadas. También se descartó la posibilidad de enfermedad coronaria aterosclerótica al carecer de factores de riesgo cardiovascular, no tener antecedentes familiares ni personales de cardiopatía isquémica, no referir clínica de dolor torácico previo al ingreso ni durante éste, no existir elevación enzimática cardíaca y no existir alteraciones regionales miocárdicas en la ecocardiografía realizada al ingreso hospitalario, que nos pudiese hacer sospechar de la afectación de un territorio coronario específico. Estos datos se corroborarían con posterioridad al no evidenciarse lesiones significativas coronarias en el TAC multicorte realizado.

Pensamos que nuestro paciente pudo desarrollar un daño miocárdico difuso y sostenido en el contexto de vasoconstricción coronaria difusa secundaria a abuso crónico de efedrina, siendo el daño más severo en el territorio donde se desarrolló necrosis miocárdica y menor en las zonas de miocardio hibernado que se recuperaron tras el abandono del fármaco.

Con respecto a la efedrina, ésta también se ha asociado a efectos psiquiátricos y de adicción. Un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados de efedra y efedrina utilizados para la pérdida de peso o mejorar la forma atlética, evidenció que los pacientes que usaban estos fármacos presentaban 3.64 veces más riesgo de presentar sintomatología

psiquiátrica (euforia, comportamiento neurótico, agitación, depresión, vértigo, irascibilidad y ansiedad) que aquellos que tomaban placebo⁸. La FDA (Food and Drug Administration), por su parte, determinó la psicosis como el efecto adverso más frecuente asociado a la efedrina³, aunque raramente se haya publicado en la literatura médica. Miller SC, sin embargo, proponía que la adicción al fármaco era la causa más frecuente de presentación, siendo los pacientes psiquiátricos y consumidores de drogas los más propensos a su consumo⁹.

Pensamos, al igual que Miller SC, que a nuestro paciente la existencia de antecedentes psiquiátricos previos, pudo predisponer a la adicción a la efedrina y que el uso concomitante de cafeína pudo contribuir a una mayor adicción y exposición a riesgos psiquiátricos y cardiológicos⁸.

Este caso ha sido informado a la Agencia Española del Medicamento. (Sistema Español de Farmacovigilancia).

REFERENCIAS

1. Andraws R, Chawla P, Brown DL. Cardiovascular effects of ephedra alkaloids: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 217-25.
2. Miller SC. Safety concerns regarding ephedrine-type alkaloid-containing dietary supplements. *Milit Med* 2004; 169: 87-93.
3. Maglione M, Miotto K, Iguchi M, Jungvig L, Morton SC, Shekelle PG. Psychiatric effects of ephedra use: an analysis of Food and Drug Administration reports of adverse events. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 189-91.
4. Goldfrank LR, Hoffman RS. The cardiovascular effects of cocaine. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 165-175.
5. Kranjec I, Cerne A, Noc M. Ephedrine-Induced Acute Myocardial Infarction in a Young Athlete: A Case of Thrombus Management. *Angiology* 2009; 60: 254-8
6. Cockings JG, Brown M. Ephedrine abuse causing acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1997; 167: 199-200.
7. To LB, Sangster JF, Rampling D, Cammens I. Ephedrine-induced cardiomyopathy. *Med J Aust* 1980; 2: 35-6.
8. Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 1537-45.
9. Miller SC. Psychiatric effects of ephedra: addiction. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2198