

DETECCION ECOCARDIOGRAFICA DE ALTERACIONES VALVULARES CARDIACAS  
EN PACIENTES ADICTOS A COCAINANICOLAS GULLONE<sup>1</sup>, ANTONIO F. DE ROSA<sup>1</sup>, ALEJANDRO PELLEGRINI<sup>1</sup>,  
JORGE NAVEIRA<sup>2</sup>, ESTELA MUZZIO<sup>2</sup>, DANIEL G. RIGOU<sup>1</sup><sup>1</sup>División Cardiología, Hospital Juan A. Fernández; <sup>2</sup>Centro Nacional de Reeducación Social, Buenos Aires

**Resumen** La drogadicción endovenosa es un factor predisponente para el desarrollo de endocarditis infecciosa y la cocaína, en especial la administrada por vía endovenosa, puede producir daño a nivel del endotelio valvular que favorecería el desarrollo de la misma. Estudiamos un grupo de adictos a la cocaína para evaluar la posible existencia de alteraciones valvulares. Se estudiaron, con ecocardiografía y Doppler, a 98 pacientes adictos a la cocaína, por vía endovenosa y/o inhalatoria y se comparó con un grupo de 50 personas no drogadictas. Se definieron las lesiones valvulares como engrosamiento valvular y lesiones del tipo "arrosariado". La edad promedio de los drogadictos fue de 29.1 años (DS 8.31) con un máximo de 66 y mínimo de 14 años; 93 eran de sexo masculino y 45 admitieron adicción endovenosa. Veinte casos tuvieron serología positiva para virus HIV, de los cuales todos excepto uno, reconocieron utilizar la vía endovenosa. El grupo control tuvo una edad promedio de 26.78 años (DS 3.49) y 96% eran de sexo masculino. No hubo diferencias significativas en edad ni sexo entre los dos grupos. El 22.45% de los adictos presentaron lesiones valvulares mientras que no la presentó ninguno del grupo control ( $p=0.0007$ ). La incidencia de lesiones fue significativamente mayor en la válvula tricúspide ( $p=0.0004$ ). No se detectó disfunción valvular en ninguno de los casos estudiados, ni se halló diferencia en la presencia de alteraciones valvulares entre los pacientes con y sin reactividad para infección HIV. La prevalencia de afectación valvular en función de la vía de administración de la droga fue significativamente mayor en los pacientes con adicción endovenosa en relación con la vía inhalatoria, 40% versus 7.5% ( $p=0.0001$ ). En el presente estudio hemos observado que un porcentaje de adictos a la cocaína presentaba alteraciones valvulares, siendo la tricúspide la más comprometida y en ningún caso hemos encontrado insuficiencia valvular significativa. Las lesiones halladas podrían ser el sustrato anatómico de la infección endocárdica observada frecuentemente en drogadictos endovenosos, que se localiza predominantemente sobre la válvula tricúspide.

**Palabras clave:** cocaína, lesiones valvulares, endocarditis infecciosa

**Abstract** *Echocardiographic detection of valvular disease in cocaine addict patients.* Intravenous drug-addiction is one of the susceptible factors for the development of infectious endocarditis and cocaine, especially when administered intravenously, can produce damage at the level of the valvular endothelium. We have studied a group of cocaine addicts to evaluate the possible existence of valvular alterations. Ninety-eight patients, addicts to intravenous injection and/or nasal insufflation, have been studied with Doppler and echocardiography and they were compared with a non-addict group of fifty persons. Valvular lesions were defined as valvular enlarging and "beaded appearance" lesions. The average age of drug-addicts was 29.1 years (SD 8.31) with a maximum of 66 year and a minimum of 14 years. Ninety-three of them were males and forty-five of them admitted to be intravenous addicts. Twenty cases showed positive serology for HIV. All of them, except one, recognized having used the intravenous route. The control group was 27.78 years old (SD 3.49) and 96% were males. Valvular lesions were found in 22.45% of addicts while no one in the control group showed any lesion ( $p=0.0007$ ). Lesions were significantly larger in the tricuspid valve ( $p=0.0004$ ). No valvular dysfunction was detected in any of the studied cases. No differences have been noticed in valvular alterations among HIV infected patients with and without reactivity to the treatment. The prevalence of valvular affection considering the way of drug administration was significantly higher in patients with intravenous addiction compared to nasal insufflation addicts, 40% versus 7.5% ( $p=0.0001$ ). A percentage of cocaine addicts here studied presented valvular alterations research being the tricuspid valve the most frequently involved. No significant valvular failure has been detected. The observed lesions could correspond to the anatomic substratum of an endocardic infection, frequently observed in intravenous drug-addicts with lesions, usually located in the tricuspid valve.

**Key words:** cocaine, valvular lesions, infectious endocarditis

La drogadicción endovenosa (EV) es un factor predisponente para el desarrollo de endocarditis infecciosa y es considerada, en la actualidad, como un criterio para el diagnóstico de la enfermedad<sup>1,2</sup>. El mecanismo fisiopatológico de esta particular forma clínica es aún oscuro y entre otras hipótesis<sup>3</sup> se ha propuesto que la cocaína (C), en especial la administrada por vía EV podría producir algún daño a nivel del endotelio valvular, favoreciendo a la infección, en estrecha relación con las frecuentes bacteriemias que origina el hábito<sup>4</sup>. Sin embargo, la evidencia es hasta el momento escasa y contradictoria. En el presente trabajo se estudió un grupo de pacientes adictos a C, por vía EV o inhalatoria, para evaluar la posible existencia de alteraciones valvulares.

## Material y métodos

Se estudiaron 98 pacientes adictos a C por vía EV<sup>2</sup> y/o inhalatoria, 61 de ellos también consumían otras drogas (marihuana, ácido lisérgico y/o anfetaminas). Ninguno presentaba síntomas ni signos físicos de enfermedad cardiovascular, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad valvular o congénita. Esta población de drogadictos se comparó con un grupo de 50 personas no drogadictas con los mismos criterios de exclusión. En todos los casos, dos operadores que, aunque conocían la condición de adictos de los pacientes ignoraban la vía de administración de la droga, realizaron un ecocardiograma bidimensional con un equipo *ESAOTE Sim 5000 Plus* con transductor de 3.5 Mhz, efectuando el mismo de acuerdo a las normas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>5,6</sup>. Se definió como válvula normal a aquella cuyas valvas eran finas, flexibles y se movían libremente<sup>7</sup>. Se definieron las lesiones como engrosamiento valvular simple cuando las valvas presentaron un espesor igual o mayor de 4 mm asociado con ecorrefringencia de intensidad superior a la que habitualmente se observa en las normales y engrosamiento con lesiones de tipo "arrosariado" a aquellas, que además de lo anterior, mostraban imágenes redondeadas pequeñas, de 1 a 2 mm, desplegadas a lo largo de la misma (Fig. 1).

Se determinó el tamaño de las cavidades, considerándose normal cuando el diámetro de la aurícula izquierda fue  $\leq 40$  mm, del ventrículo izquierdo  $\leq 53$  mm y del ventrículo derecho  $\leq 26$  mm.

Se utilizó el *test* de Student y la prueba chi cuadrado, para el cálculo estadístico de los resultados cuantitativos y cualitativos respectivamente y se aceptó como significación estadística a una  $p < 0.05$ .

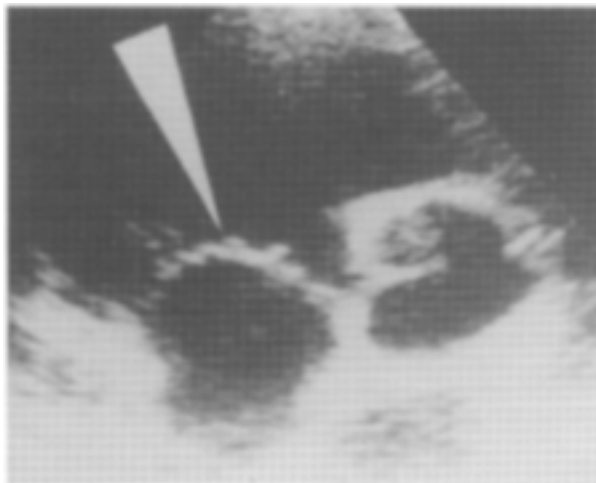


Fig. 1.— La flecha señala, en el ecocardiograma, las imágenes redondeadas (arrosariadas) sobre la válvula tricúspide.

## Resultados

Las diferencias halladas entre los drogadictos y el grupo control se expresa en la Tabla 1, encontrándose que 20 (20.4%) de los primeros tenían serología positiva para virus HIV, de los cuales todos excepto uno reconocieron utilizar la vía EV.

En la totalidad de los casos el diámetro promedio de la aurícula izquierda fue de 34.9 mm (DS 3.28), el del ventrículo izquierdo de 49.63 mm (DS 3.56) y el del ventrículo derecho de 19.24 mm (DS 5.1).

Veintidós de los pacientes drogadictos presentaban lesiones valvulares (22.45%) mientras que en el grupo control ninguno tenía anomalía valvular (Tabla 1). Las lesiones valvulares se distribuyeron de la siguiente manera: 17 en válvula tricúspide, 8 en mitral y 2 en aórtica. En 5 casos se asociaron alteraciones mitrales y tricuspídeas y en 1 mitral y aórtica. La prevalencia de lesiones en la tricúspide fue significativamente mayor que en las otras válvulas ( $p=0.00003$ ) y las formas arrosariadas se hallaron en proporción mayor en la tricúspide que en las otras ( $p=0.004$ ). La localización y tipo de lesiones se presenta en la Tabla 2.

TABLA 1.— Diferencias halladas entre los drogadictos y el grupo control

Variable	Drogadictos ( n =98)	Control (n = 50)	p =
Edad	29.1 (DS 8.3)	26.78 (DS 3.49)	NS
Sexo masculino	93 (95%)	48 (96%)	NS
Agrandamiento ventricular izquierdo	17 (17.3%)	0	0.004
Agrandamiento ventricular derecho	9 (9.2 %)	0	0.02
Lesiones valvulares	22 (22.4%)	0	0.00003
HIV +	20 (20.4%)	0	0.0005

En los drogadictos no hubo diferencias de edad entre los que tenían alteraciones valvulares (27.24 años, DS 5.43) y la que no la presentaban (29.86 años, DS 9.41).

El estudio por medio de Doppler color y pulsado no mostró disfunción valvular significativa en ninguno de los casos estudiados. Tampoco se halló diferencia en la presencia de alteraciones valvulares entre los pacientes con y sin reactividad para infección HIV (Tabla 3).

De los drogadictos, 37 consumían C exclusivamente y 9 (24.3%) tuvieron compromiso valvular, mientras que los 61 adictos restantes, consumían C asociada a otras drogas y 13 (21.31%) de éstos presentaban alteraciones valvulares, no existiendo diferencia entre ambos ( $p = NS$ ).

El diámetro de las cavidades cardíacas no tuvo relación con el compromiso valvular ni con la infección HIV, 6 (25%) de los 24 con agrandamiento de cavidades tenían alteraciones valvulares al igual que 14 (19%) de los 74 con cavidades normales ( $p = NS$ ). Como muestra la tabla 4, la prevalencia de afectación valvular fue significativamente mayor en los pacientes con adicción EV en relación con la vía inhalatoria.

## Discusión

La C produce diferentes alteraciones sobre el aparato cardiovascular. Se han comunicado eventos isquémicos<sup>8</sup>,

incluyendo infarto agudo de miocardio<sup>9</sup>, que pueden vincularse con aceleración del proceso de aterosclerosis<sup>10</sup>, espasmo coronario<sup>11</sup> y que en algunos casos podrían ser consecuencia de una agresión endotelial directa que podría favorecer la aposición plaquetaria<sup>12</sup>. La C puede producir arritmias potencialmente mortales probablemente vinculadas a prolongación de la repolarización, por depresión de la corriente de potasio, generando ondas de postdespolarización<sup>13</sup>. La C puede también provocar miocarditis y miocardiopatía<sup>8, 12</sup>, con agrandamiento de cavidades y reducción de la función sistólica<sup>10</sup>, que pueden ser total o parcialmente reversibles con su supresión<sup>14</sup>. También se han descrito casos de disección aórtica<sup>15</sup>, asociados en su mayoría a hipertensión arterial sistémica secundaria al uso de la droga, pero en otros independiente de esta alteración hemodinámica<sup>16</sup>.

La probabilidad que la C produzca lesiones valvulares parece menos clara<sup>17</sup>. En drogadictos sin antecedentes de endocarditis infecciosa, fiebre reumática u otras patologías valvulares, Eichacker y col<sup>18</sup> hallaron modificaciones estructurales valvulares por medio del ecocardiograma en 13 de 26 casos y solamente en un paciente sobre 13 del grupo control ( $p < 0.05$ ). Las alteraciones fueron del tipo de la endocarditis trombótica bacteriana. Lesiones similares hallaron Currie y col<sup>19</sup> en pacientes HIV positivos, pero solamente cuando fueron adictos EV. Henderson y col.<sup>20</sup> en 23 mujeres embarazadas adictas a C sin síntomas ni antecedentes de enfermedad cardíaca encontraron en 21 alteraciones valvulares consistentes en prolapso mitral y engrosamiento valvular inesperado. En el seguimiento, 2 de ellas desarrollaron endocarditis infecciosa sobre dichas lesiones valvulares. Levit y col.<sup>21</sup> estudiando un grupo de 98 drogadictos a C sin antecedentes de enfermedad valvular previa o endocarditis, sin fiebre ni soplos cardíacos, hallaron también una alta prevalencia de engrosamiento de las válvulas aórtica, mitral y tricúspide, significativamente mayor que la del grupo testigo. Sin embargo, en ningún caso las lesiones tuvieron significación hemodinámica.

En nuestro estudio encontramos evidencia ecocardiográfica de alteración estructural consistente en engrosamiento valvular o imágenes arrosariadas de las hojuelas valvulares en 22.4% de los casos, predominando el compromiso tricuspídeo, seguido del mitral y una mucho menor prevalencia en la válvula aórtica, que no se hallaron en el grupo control. En ningún caso se observó por medio del Doppler repercusión hemodinámica de las lesiones. Si bien en algunos casos se observó algún grado de agrandamiento de las cavidades, éste no estuvo en relación con las válvulas afectadas, pudiendo estar relacionado con la acción directa de la droga sobre el miocardio. Las alteraciones valvulares no se vincularon con la infección HIV ni con la utilización asociada de otras drogas prohibidas, pero si hubo una significativa relación con el uso EV de la C en relación con la vía

TABLA 2.— Localización valvular y tipo de lesiones halladas en los drogadictos

	Tricúspide	Mitral	Aórtica	p =
Engrosada	6	7	2	
Arrosariada	11	1	0	0.00002
Total	17	8	2	

TABLA 3.— Compromiso valvular en los drogadictos y reactividad al HIV

HIV	n =	Con lesiones	Sin lesiones	p=
Positivos	20 (20.4%)	4 (18.2%)	16 (21%)	
Negativos	78(79.6%)	18 (81.8%)	60 (79%)	NS
Total	98 (100%)	22 (100%)	76 (100%)	

TABLA 4.— Compromiso valvular y vía de administración de la droga

Vía de administración	Sin lesiones	Con lesiones	p =
Endovenosa (n = 45)	27 (60%)	18 (40%)	0.0001
Inhalatoria (n = 53)	49 (92%)	4 (7.5%)	

inhalatoria, por lo que parece razonable asociar estos hallazgos con el uso de esta droga y vía.

Se describen alteraciones valvulares producidas por acción de algunos medicamentos. La ergotamina puede generar lesiones en las válvulas cardíacas en raras ocasiones<sup>22</sup>, similares a las obtenidas en animales de experimentación por la infusión prolongada de noradrenalina. Con la administración de anorexígenos como fenfluramina y dexfenfluramina se ha descrito daño valvular consistente en proliferación miofibroblástica similar a la observada en el síndrome carcinoide<sup>23</sup>. Estudios recientes señalan que probablemente esta alteración se produce por acción de estas drogas sobre los receptores de serotonina<sup>24, 25</sup>. Los citados fármacos tienen una alta afinidad por el subtipo 5-HT<sub>3</sub> de dichos receptores, produciéndose a través de este mecanismo una estimulación de la mitogénesis que provoca el daño anatómico valvular. La C, como los anorexígenos citados, compite con la serotonina al nivel de estos receptores, aunque probablemente en localizaciones diferentes<sup>26</sup> y en las valvulopatías asociadas a anorexígenos las lesiones asientan predominantemente en las válvulas aórtica y mitral y presentan mayor repercusión hemodinámica<sup>27, 28</sup>.

Si bien este mecanismo puede explicar el desarrollo de las lesiones valvulares observadas, la alta prevalencia de éstas en drogadictos que utilizan la vía endovenosa con respecto a la inhalatoria, podría deberse a la acción de algún contaminante de la inyección o del mismo diluyente utilizado en la preparación de la droga<sup>29</sup>. A su vez, dichas lesiones serían el sustrato anatómico predisponente de las endocarditis infecciosas, frecuentemente observadas en estos pacientes<sup>30</sup>.

## Bibliografía

- Durack D, Lukes A, Bright D. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*. 1994; 96: 200-9.
- Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1384-96.
- Frontera J, Grador J. Right-side endocarditis in injection drugs users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Diseases* 2000; 30: 374-9.
- Rigou D, Gullone N. Endocarditis infecciosa en adictos por vía endovenosa. En Casabé, Suarez y Torino: Las formas actuales de la endocarditis infecciosa. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2000. p 99.
- Sahn DJ, De Maria AN, Kisslo J, Weyman AE. Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiography. Results of survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-8.
- Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography, Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-70.
- Weyman A. Principles and practice of echocardiography. Pennsylvania: Lea & Febiger. 1994. Cap 27. p 393.
- Mouhaffel A, Madu E, Satmary W, Fraker T. Cardiovascular complications of Cocaine. *Chest* 1995; 107: 1426-34.
- Weiss RJ. Recurrent myocardial infarction caused by cocaine abuse. *Am Heart J* 1986; 111: 793-5
- Rodan CA, Aliabadi D, Crawford MH. Prevalence of heart disease in asymptomatic chronic cocaine users. *Cardiology* 2001; 95: 25-30.
- Kloner R, Hale S, Alker K, Rezkalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation* 1992; 85: 407-19.
- Freire Castroseiros E, Penas Lando M, Castro Beiras A. Cocaína y corazón. *Rev Esp Cardiol* 1988; 51: 396-401.
- Chaco S, Myerburg RJ. Cardiac complications of cocaine abuse. *Clin Cardiol* 1955; 18: 67-72.
- Om A, Ellahham S, Ornato J. Reversibility of cocaine-induced cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124: 1639-41.
- Grannis FW, Bryant C, Caffaratti JD, Turner AF. Acute aortic dissection associated with cocaine abuse. *Clin Cardiol* 1988; 11: 572-4.
- D. G. Rigou, A. F. De Rosa A, S. Salzberg, et al. Diseción aórtica aguda asociada con inhalación de cocaína. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 105-7.
- Karch S, Billingham M. The pathology and etiology of cocaine-induced heart disease. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 225-30.
- Eichacker P, Miller K, Robbins M. Echocardiographic evaluation of heart valves in IV drug abusers without a previous history of endocarditis. *Clin Res* 1984; 30: 670-81.
- Currie P, Sutherland G, Jacob A, Bell J, Brettle R, Boon N. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 1995; 16: Suppl B:15-8.
- Henderson CE, Terribile S, Keefe D, Merkatz IR. Cardiac screening for pregnant intravenous drug abusers. *Am J Perinatol* 1989; 4: 397-9.
- Levitt MA, Snoey ER, Tamkin GW, Gee GA. Prevalence of cardiac valve abnormalities in afebrile injection drug users. *Acad Emerg Med* 1999; 9: 911-5.
- Austin SM, el-Hayek A, Comianos M, Tamulonis DJ. Mitral valve disease associated with long-term ergotamine use. *South Med J* 1993; 83: 1179-81.
- Teramae CY, Connolly HM, Grogan M, Miller FA. Diet drug-related cardiac valve disease: the Mayo Clinic echocardiographic laboratory experience. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 456-61.
- Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102: 2836-41.
- Fritzgerald LW, Burn TC, Brown BS, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 75-81.
- Breitinger HG, Geetha N, Hess GP. Inhibition of the serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor by nicotine, cocaine and fluoxetine investigated by rapid chemical kinetic techniques. *Biochemistry* 2001; 28: 8419-29.
- Weissman H, Tighe J, Gottdiener J, Gwynne J. Prevalence of valvular-regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2088-95
- Kancherla M, Salti H, Muldemik T, et al. Echocardiographic prevalence of mitral and/or aortic regurgitation in patients exposed to either fenfluramine-phentermine combinations or to dexfenfluramine. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1335-8.
- Sande M A, Lee B L, Mills J, Chambers HF. Endocarditis in Intravenous Drug Users. In: Donal Kaye (ed). Infective Endocarditis. 2da.ed. New York: Raven Press, 1992, p 345-59.
- De Rosa A, Botvinik G, Kaufman S, Rigou D. Endocarditis infecciosa y drogadicción. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 193-8.