

# DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y ACTIVACIÓN DEL SISTEMA HEMOSTÁTICO CON USO CRÓNICO DE COCAÍNA

Dr. Jaime Pereira G.  
Departamento de Hematología-Oncología  
Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

El consumo de cocaína constituye un problema mayor a nivel mundial, lo que da origen a morbilidad, mortalidad y costos importantes a los sistemas de salud. En Latinoamérica entre 0.4 y 2.7% de la población entre 15 y 64 años se reconocen consumidores habituales de cocaína, siendo Argentina, Chile y Uruguay los países con las tasas más altas de consumo.

Aparte de los efectos sociales y psicológicos, el consumo de cocaína se asocia a consecuencias médicas graves, fundamentalmente sobre el aparato vascular. De hecho, desde el punto de vista clínico los dependientes de cocaína tienen un riesgo aumentado de presentar infarto de miocardio, angina, muerte súbita, accidentes cerebrovasculares (1-3) y defectos regionales de perfusión cerebral (4, 5). La patogenia de las lesiones vasculares isquémicas asociadas al uso crónico de cocaína no se ha dilucidado completamente y se han descrito varios mecanismos, entre los que destacan: 1) vasoconstricción 2) aumento del consumo de oxígeno y 3) trombogénesis.

Los efectos sobre el tono vasomotor se relacionan a las propiedades simpaticomiméticas de la cocaína; sin embargo, varios estudios concluyen que este efecto no explica completamente la isquemia cerebral y cardíaca. En este sentido, existe bastante evidencia que muestra que la activación de la hemostasia, la trombogénesis y la aterosclerosis acelerada participan en la patogenia de estas complicaciones (6-8). En este sentido es importante considerar aquellos elementos que juegan un papel importante en el desarrollo, progresión y complicaciones de la aterotrombosis como son: 1) células de la pared vascular 2) plaquetas y 3) el sistema de la coagulación.

## 1. Efecto de la cocaína sobre las células endoteliales

Varios estudios in vitro han demostrado que la cocaína puede afectar a las células endoteliales. He y colaboradores observaron que la cocaína induce cambios propios de la apoptosis, con disminución de los niveles de Bcl-2, en células endoteliales en cultivo expuestas a cocaína (9, 10). Además, se ha encontrado aumento de la permeabilidad celular por efecto directo de la cocaína sobre células endoteliales macro y microvasculares (11, 12). Nosotros hemos observado que células endoteliales en cultivo expuestas a plasma de consumidores crónicos de cocaína aumentan la expresión de factor tisular y factor von Willebrand, lo que evidencia claramente un fenotipo protrombótico (13, 14).

Existen pocos estudios en los que se ha estudiado la función endotelial in vivo. Havranek y colaboradores demostraron que la dilatación vascular mediada por flujo (FMD) estaba alterada en usuarios crónicos de cocaína (15). Estudios en ratas expuestas a cocaína tanto en forma aguda como crónica, muestran cambios de la función endotelial (16, 17). Nosotros hemos observado que usuarios crónicos de cocaína presentan evidencia de disfunción endotelial. El hallazgo más significativo consistió en que el 100% de los individuos exhibían un aumento muy importante en el número de células endoteliales circulantes (18). La determinación del número de células endoteliales circulantes ha emergido como un marcador confiable, no invasivo de daño vascular (19). Por otra parte, confirmamos esta observación mediante la medición de los niveles de marcadores solubles tales como ICAM-1, MCP-1, factor von Willebrand y proteína C reactiva ultrasensible, los cuales también se encontraron significativamente elevados en usuarios de cocaína (18).

## 2. Efecto de la cocaína sobre las plaquetas

Eichorn y cols (20) mostraron que la exposición crónica a cocaína de segmentos de aorta de conejo estaba asociada a un aumento en la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, el cual es un potente agregante de

las plaquetas. La incubación directa de las plaquetas con cocaína ha mostrado resultados contradictorios; se ha encontrado aumento en la respuesta a ácido araquidónico (21), pero también ausencia de un efecto significativo, incluso inhibición de la agregación inducida por ADP (22).

La expresión de p-selectina (CD62-P) ha sido usada más recientemente como marcador del efecto de la cocaína sobre las plaquetas. Rinder y cols. encontraron en voluntarios que la exposición crónica a cocaína se asoció a un aumento significativo de la expresión de p-selectina (23), hallazgo confirmado en otro estudio de exposición aguda a la droga (24).

Nosotros hemos observado recientemente que individuos dependientes de cocaína, después de consumo reciente, muestran elementos propios de activación de las plaquetas caracterizados por niveles plasmáticos elevados de NAP-2, RANTES, CD40L soluble y agregados monocito-macrófagos (25).

### **3. Efecto de la cocaína sobre el sistema de la coagulación**

La coagulación sanguínea se inicia por unión del factor VII al factor tisular expresado sobre la superficie de una variedad de células sanguíneas. Existen escasos datos mostrando que el uso de cocaína se puede asociar a activación de la coagulación. Moliterno y cols. demostraron que la cocaína aumentaba los niveles de PAI-1 (26). En usuarios crónicos de cocaína después de consumo reciente, hemos observado evidencia de activación de la coagulación sobre la base de dos hallazgos: 1) aumento de los niveles de complejos trombina-antitrombina (TAT) y 2) aumento en la capacidad del plasma de generar trombina. Es importante señalar en este punto que, la generación de trombina fue inducida en plasma libre de plaquetas, sin la adición de factor tisular ni fosfolípidos exógenos, lo que significa que en el plasma de los usuarios de cocaína existe factor tisular y fosfolípidos aniónicos, probablemente expresados por micropartículas circulantes (14).

En resumen, evidencia de la literatura y especialmente datos recientes de nuestro laboratorio, demuestran que el uso crónico de cocaína se asocia a un importante daño endotelial, activación de las plaquetas y de la coagulación. La disfunción endotelial ha sido reconocida como el denominador común en muchas condiciones cardiovasculares y contribuye no solo al inicio de la aterosclerosis sino también a la progresión y complicaciones trombóticas tardías. Por otra parte, existe sólida evidencia reciente que muestra que las plaquetas juegan también un papel fundamental tanto en la génesis como en la progresión del daño aterosclerótico.

De esta forma, la existencia de disfunción endotelial y la activación de las plaquetas, podrían ser importantes en la patogenia de las complicaciones vasculares isquémicas observadas en los usuarios crónicos de cocaína.

### **Referencias**

- 1 Levine SR, Brust JCM, Futrell N, Brass LB, Blake D, Fayad P, Schultz LR, Millikan CH, Ho K-L, Welch KMA. A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride: a review. *Neurology* 1991; 41: 1173-1177.
- 2 Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis D. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 65-76.
- 3 Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345: 351-358.
- 4 Tucker KA, Potenza MN, Beauvais JE, Browndyke JN, Gottschalk PC, Kosten TR. Perfusion abnormalities and decision making in cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 527-530.
- 5 Browndyke J, Tucker K, Woods S, Beauvais J, Cohen R, Gottschalk C, Kosten T. Examining the effect of cerebral perfusion abnormality magnitude on cognitive performance in recently abstinent chronic cocaine abusers *Journal of Neuroimaging*, 2004; 14: 162-169
- 6 Minor RL Jr, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1991; 115: 797-806.
- 7 Lee HO, Eisenberg MJ, Drew D, Schiller NB. Intraventricular thrombus after cocaine induced myocardial infarction. *Am Heart J* 1995; 129: 403-405.
- 8 Karlsson G, Rehman J, Kalaria V, Breall JA. Increased incidence of stent thrombosis in patients with cocaine use. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 955-958.

- 9 He J, Xiao Y, Zhang L. Cocaine induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35: 572-580.
- 10 He J, Xiao Y, Zhang L. Cocaine-mediated apoptosis in bovine coronary artery endothelial cells: role of nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 298: 180-187.
- 11 Kolodgie FD, Wilson PS, Mergner WJ, Virmani R. Cocaine induced increase in the permeability function of human vascular endothelial cell monolayers. Cocaine induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol. Exp Mol Pathol* 1999; 66: 109-122.
- 12 Tacker DH, Okorodudu AO. Evidence for injurious effect of cocaethylene in human microvascular endothelial cells. *Clinica Chimica Acta* 2004; 345: 69-77.
- 13 Sáez C.G., Olivares P., Hidalgo P., Belmont S., Mezzano D., Massardo T., Pallavicini J., Pereira J. Plasma from chronic cocaine consumers induces activation of endothelial cells. XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Julio 10-16, Boston, USA. *J Thromb Haemost* 2009; 7(suppl 2): 299a
- 14 Pereira J, Sáez, CG, Moreno N, Cabrera MJ, Panes O, Belmont S, Hidalgo P, Massardo T, Pallavicini J, Mezzano D. Daño endotelial y activación del sistema hemostático asociado al uso crónico de cocaína: estudios *ex vivo* e *in vitro*. *Rev Chil Cardiol* 2010; 29: 37-46.
- 15 Havranek EP, Nademanee K, Grayburn PA, Eichorn EJ. Endothelium-dependent vasorelaxation is impaired in cocaine arteriopathy. *JACC* 1996; 28: 1168-1174.
- 16 Pradhan L, Dabisch PA, Liles JT, Agrawal KC, Kadowitz PJ. Effect of acute intravenous cocaine administration on endothelium dependent vasodepressor responses to acetylcholine. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8: 46-51.
- 17 Pradhan L, Dabisch PA, Liles JT, Murthy SN, Baber SR, Simpson SA, Agrawal KC, Kadowitz PJ. Effect of binge cocaine treatment on hindlimb vascular function. *J Appl Toxicol* 2005; 25: 479-490.
- 18 Sáez CG, Olivares P, Pallavicini J, Panes O, Moreno N, Massardo T, Mezzano D, Pereira J. Increased number of circulating endothelial cells and plasma markers of endothelial damage in chronic cocaine users. *Thromb Res.* 2011 May 19. [Epub ahead of print]
- 19 Goon PK, Boos CJ, Lip GY. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. *Clin Lab* 2005; 51: 531-8.
- 20 Eichhorn EJ, Demian SE, Alvarez LG. Cocaine induced alterations in prostaglandin production in rabbit aorta. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 696-703.
- 21 Togna G, Tempesta E, Togna AR, Dolci N, Cebo B, Caprino L. Platelet responsiveness and biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in response to *in vitro* cocaine treatment. *Haemostasis.* 1985;15(2):100-107.
- 22 Heesch CM, Steiner M, Hernández JA, Ashcraft J, Eichhorn EJ. Effects of cocaine on human platelet aggregation *in vitro*. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 673-684
- 23 Rinder HM, Ault KA, Jatlow PI, Kosten TR, Smith BR. Platelet alpha-granule release in cocaine users. *Circulation* 1994; 90: 1162-1167
- 24 Heesch CM, Wilhem CR, Ristich J, Adnane J, Bontempo FA, Wagner WR. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart* 2000; 83: 688-695.
- 25 Pereira J, Sáez CG, Pallavicini J, Panes O, Pereira K, Cabrerías MJ, Massardo T, Mezzano D. Platelet activation in chronic cocaine users: effect of short term abstinence. In press, *Platelets*
- 26 Moliterno DJ, Lange RA, Gerard RD, Willard JE, Lackner C, Hillis LD. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Am J Med* 1994; 96: 492-496.