

El consumo crónico de clorhidrato y/o pasta base de cocaína asocia envejecimiento arterial prematuro y aumento del riesgo cardiovascular

Miguel Kapitán¹, Ignacio Farro^{2,3}, Alba Negrin⁴, Mariela Lujambio¹, Yanina Zócalo^{2,3}, Melina Pan⁴, María Langhain¹, Lucía Florio³, Antonio Pascale⁴, Victoria García⁴, Gabriela Moreira⁵, Rodolfo Ferrando¹, Daniel Bia^{2,3}

Resumen

Introducción: el consumo de cocaína en forma de clorhidrato (CC), y especialmente de su pasta base (PBC), es un problema sanitario mayor, entre otros factores, por su incidencia, repercusión y franja etaria a la que involucra. Múltiples efectos cardiovasculares han sido descritos en asociación con el consumo de CC, pero el impacto a corto/mediano plazo del uso crónico de CC y PBC en el sistema arterial en sujetos jóvenes no se ha estudiado.

Objetivo: determinar la prevalencia de cambios (alteraciones) arteriales estructurales y/o funcionales en jóvenes consumidores de cocaína o sus derivados.

Material y método: se incluyeron 29 sujetos (27 hombres; edad media/rango: 29/20-35 años) con criterios toxicológicos de dependencia a cocaína, más de dos años de consumo, y abstinencia menor a un mes. Se realizó evaluación clínica y paraclínica para cuantificar el riesgo cardiovascular global (score de riesgo de Framingham [EF] para enfermedad cardiovascular a diez años). Los estudios incluyeron determinación de: 1) presencia de placas de ateroma carotídeas y espesor íntima-media carotídeo (EIMC; ecografía modo-B color y software específico). 2) Rigidez aórtica regional (mediante velocidad de la onda del pulso, [VOP]). 3) Presión de pulso aórtica central (tonometría de aplanamiento). 4) Índice tobillo-brazo (oscilometría). 5) Reactividad vascular, función endotelial, por vasodilatación mediada por flujo (DMF; ecografía modo-B y software específico). Se determinó la edad vascular (EV) mediante análisis multiparamétrico. El envejecimiento arterial precoz (EAP) se definió como la diferencia entre la EV y la edad cronológica. Los datos obtenidos se compararon con valores de normalidad (sujetos control).

Resultados: de los 29 pacientes, 10 fueron consumidores de CC, 3 de PBC y 16 de ambas sustancias. El 90% eran fumadores de cigarrillos (promedio de consumo: 14,4 cigarrillos/día). Si bien ningún paciente presentó VOP > 10 m/s (punto de normalidad aceptado por la Sociedad Europea de Cardiología), 63,6% tuvo niveles de VOP entre el percentil (p)50 y el p90 de la población control de referencia, y 13,6% por encima del p90 de la misma población, indicando que el 77,2% de los mismos presentaron VOP > p50. Respecto del EIMC, un 8% de los pacientes estudiados tuvo niveles > 0,9 mm, y 69% niveles por encima del p95 de la población de referencia, para sexo y edad. El análisis de la función endotelial mostró que 13,6% de los pacientes no presentó dilatación arterial (DMF ≤ 0%) y 36% presentó DMF ≤ 5%. Finalmente, el 33% de los pacientes presentó niveles de presión de pulso aórtica por encima del nivel umbral (p95), para sexo y edad. La EA fue de 37,1 ± 8,4 años, indicando la existencia de un EAP de 8,1 ± 6,2 años (rango: 3-24 años).

Conclusión: los usuarios de cocaína mostraron cambios subclínicos perjudiciales a nivel arterial que se asocian a mayor riesgo cardiovascular. Sus parámetros arteriales presentaron niveles compatibles con los existentes en una población control con una edad de 8,1 ± 6,2 años mayor que la estudiada, indicando que los consumidores de CC y PBC podrían presentar “envejecimiento arterial precoz”.

Palabras clave: ATEROSCLEROSIS
TRASTORNOS RELACIONADOS CON COCAÍNA
SISTEMA CARDIOVASCULAR
FACTORES DE RIESGO

1. Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas, Universidad de la República.
2. Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial, Universidad de la República.
3. Centro Cardiovascular, Hospital de Clínicas, Universidad de la República.
4. Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas, Universidad de la República.
5. Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas, Universidad de la República.

Financiación: Este trabajo forma parte del proyecto “Caracterización de alteraciones cardiovasculares estructurales y funcionales asociadas al consumo crónico de pasta base y clorhidrato de cocaína en jóvenes uruguayos” (I+D 2012-538), financiado por la Comisión Sectorial de Investigación Científica, Universidad de la República.

Conflictos de interés: ninguno.

Correspondencia: Dr. Miguel Kapitán. Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n, Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: migkapi@yahoo.com

Recibido junio 19, 2014; aceptado setiembre 10, 2014

Summary

Introduction: cocaine consumption, in particular cocaine base paste, is a major health problem, among other factors, its incidence, impact, and the age group involved. Multiple cardiovascular effects have been described in association with cocaine use but the impact in the short/medium-term chronic use of hydrochloride cocaine and cocaine base paste in the arterial system in young subjects has not been studied.

Objective: to determine the prevalence of changes (alterations) arterial structural and/or functional in young cocaine or its derivatives users

Method: 29 subjects (age: 20-35 years; 27 men) with toxicological criteria for cocaine dependence, over 2 years old and less than one month withdrawal were included. Clinical and paraclinical evaluation was conducted to quantify the global cardio-vascular risk (10-years Framingham Risk Score for cardiovascular disease). The studies included determination of: 1) presence of carotid atheromatous plaques and carotid intima-media thickness (CIMT; color and B-mode ultra sound and specific software), 2) assessment of regional aortic stiffness by pulse wave velocity (PWV), 3) evaluation of central aortic pulse pressure by applanation tonometry, 4) ankle-brachial index, by oscillometry and 5) vascular reactivity (endothelial function) by flow mediated dilatation (FMD) with B-mode ultra sound and specific software. The vascular age (VA) was calculated by multiparametric analysis. The arterial aging (AA) was defined as the difference between the VA and chronological age. The obtained data were compared with normal values (control subjects).

Results: 29 patients were evaluated, 10 patients were users of hydrochloride cocaine, 3 cocaine base paste and 16 of both substances. 90% of patients were smokers (mean consumption: 14.4 cigarettes/day). Although no patient had PWV values above 10 m/s, 63,6% had levels of PWV between p50 and p90 and 13,6% above the p90, indicating that 77% of them presented by PWV over p50. Regarding the CIMT, 8% of the patients studied had levels above 0,9 mm, and 69% higher than p75 levels to age and sex. The endothelial function analysis showed that 13,6% of patients had no arterial dilation ($FMD \leq 0\%$) and 36% presented a $\leq 5\%$ FMD. Finally, 33% of patients had levels of aortic pulse pressure above the threshold level (p95 of the reference control group) for gender and age. The AA was 37.1 ± 8.4 years, indicating the existence of early arterial aging 8.1 ± 6.2 years (range 3-24 years).

Conclusion: cocaine users showed adverse subclinical level changes of the structure and function of the arteries which is associated with increased cardiovascular risk. The levels obtained for different arterial parameters evaluated were consistent with those in a control population with an age 8.1 ± 6.2 years older than the study, indicating that users of hydrochloride cocaine and cocaine base paste might present "early arterial aging."

Key words: ATHEROSCLEROSIS
COCAINE-RELATED DISORDERS
CARDIOVASCULAR SYSTEM
RISK FACTORS

Introducción

Evidencias surgidas de la actividad médico-clínica han demostrado que las complicaciones cardiovasculares asociadas al uso de cocaína o sus derivados abarcan un amplio espectro incluyendo isquemia miocárdica, espasmo arterial coronario, aneurismas coronarios, infarto agudo de miocardio, miocarditis, cardiomiopatía, arritmias, endocarditis, además de vasculitis, disección y ruptura de aorta⁽¹⁻⁷⁾. Al respecto, en pacientes consumidores de clorhidrato de cocaína (CC), con edades entre 18 y 45 años, la incidencia de infarto de miocardio es elevada (se ha reportado hasta un 25%), particularmente en quienes presentan otros factores de riesgo cardiovascular⁽⁷⁻⁹⁾. Sin embargo, parte importante de los mecanismos que subyacen a estas manifestaciones clínicas son aún controversiales y/o restan por ser determinados. En este sentido, los efectos que el consumo crónico de cocaína o sus derivados ejercen sobre el sistema arterial de jóvenes consumidores asintomáticos todavía no están completamente caracterizados.

La enfermedad (o alteración) arterial en estadios subclínicos se acompaña de cambios en la estructura y función arterial que se presentan de manera heterogénea⁽¹⁰⁾. Así, por ejemplo, en un paciente particular puede evidenciarse en forma aislada o conjunta: 1) placas de ateroma; 2) aumento del espesor parietal arterial; 3) alteraciones en la reactividad arterial (por ejemplo, disfunción endotelial); 4) aumento de rigidez arterial; 5) reducción de la amplificación del pulso.

Como forma de detectar tempranamente y/o de evaluar el grado (extensión o carga) de la alteración vascular, numerosos estudios (tests) han sido propuestos: 1) seguros; 2) no invasivos; 3) rápidos; 4) de relativo bajo costo; 5) reproducibles; 6) con adecuada sensibilidad y reproducibilidad.

En términos generales, los parámetros que brindan han mostrado ser: 1) predictores independientes de riesgo cardiovascular, aditivos y complementarios a los abordajes de riesgo global (por ejemplo, EF); 2) predictores de mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa; 3) útiles en la

estratificación de riesgo cardiovascular individual y en la reclasificación de riesgo; 4) modificables terapéuticamente, y, de ser mejorados, asociados a mejor pronóstico; 5) biomarcadores del estado arterial (daño de órgano blanco), siendo indicador del “daño arterial acumulado”, a diferencia de otras variables/parámetros (por ejemplo, presión arterial, lípidos sanguíneos) que pueden controlarse en pocas semanas de tratamiento sin que ello se traduzca en mejora de las alteraciones arteriales (por ejemplo, lesiones ateroscleróticas); 6) útiles para el diagnóstico de patología arterial⁽¹¹⁾.

Basado en lo anterior, la evaluación vascular no invasiva es actualmente considerada y recomendada en guías internacionales^(12,13). Más aún, de acuerdo a los abordajes preventivos propuestos en ellas, los estudios arteriales son considerados útiles en determinadas poblaciones (por ejemplo, grupos de personas asintomáticas consideradas de “riesgo intermedio”) para identificar sujetos que se beneficiarían de un tratamiento preventivo específico con el objetivo de reducir su riesgo cardiovascular⁽¹²⁾.

Teniendo en cuenta lo mencionado, y que los consumidores de cocaína o sus derivados podrían presentar alteraciones tempranas en su sistema arterial, el presente trabajo tuvo como objetivo determinar la prevalencia de cambios (alteraciones) arteriales estructurales y/o funcionales en jóvenes uruguayos consumidores de cocaína o sus derivados. Los resultados podrían contribuir a conocer si este subgrupo de pacientes en particular, de manera comparativa con la población general, podría verse beneficiado con la valoración integral del sistema arterial con fines de detección temprana de alteraciones arteriales.

Revisión de la literatura: consumo en Uruguay

En Uruguay, la prevalencia de vida del consumo de cocaína es de 6,2% en la población general y en los últimos 12 meses de 1,9%. Esta frecuencia es similar a la de Canadá, Estados Unidos, Argentina y Chile⁽¹⁴⁾. Por su parte, la PBC constituye un importante problema en varios países de Latinoamérica desde la década de 1970^(15,16), si bien datos nacionales muestran que para la población general su consumo es bajo. Al respecto, el 1,1% declara haber consumido PBC alguna vez en su vida, y 0,4% en los últimos 12 meses⁽¹⁴⁾. Pese a esto su impacto socio-sanitario y mediático es muy elevado. Su consumo se encuentra, además, concentrado territorialmente, siendo paralelo a la concentración de la pobreza, alcanzando al 4% de esta población⁽¹⁴⁾.

En Uruguay el consumo e incautaciones de PBC aumentaron desde el 2002, en el marco de la crisis socioeconómica^(17,18), si bien actualmente se ha alcanzado una meseta en la frecuencia de consumo⁽¹⁴⁾. Entre quienes consumieron en los 12 meses previos, el 53% de los consumidores de PBC y el 34% de los de CC presentaban signos de dependencia. Es un consumo mayoritariamente masculino, cuya edad media de inicio, tanto para PBC como para CC, es de 18,9 años^(14,19). En el último informe subregional de las Naciones Unidas sobre uso de drogas en población escolarizada de Latinoamérica, en Uruguay el CC tiene una prevalencia de uso de último año de 3,5% y para PBC de 1,09%. Uruguay y Argentina son, en ese orden, los países que muestran mayor facilidad de acceso a la droga⁽²⁰⁾. Cabe destacar que el consumo de PBC en Uruguay afecta principalmente a la población no escolarizada.

Según datos del Centro de Referencia Nacional de la Red Drogas Portal Amarillo, el 94% de los pacientes consultaron por consumo de PBC y 4% por CC⁽²¹⁾. El predominio de la consulta por consumo de PBC puede estar vinculado a la magnitud de las repercusiones psicofísicas y a la alarma social generada en torno a esta sustancia^(21,22). El Observatorio Uruguayo de Drogas (OUD) señala que “pese a que la prevalencia de consumo de PBC es menor que otras drogas en población general, por los daños que genera la PBC y la alta vulnerabilidad social de sus consumidores, concentra la mayor demanda de tratamiento”. El 66% de los usuarios que están en tratamiento son consumidores de PBC y hay un aumento de la utilización de CC.

Las “cocaínas fumables”, entre ellas la PBC, derivan del procesamiento de la hoja de coca y tienen bajo punto de volatilización, lo que permite que pueda ser fumada, vía que determina su elevado potencial adictivo, produciendo en los usuarios una rápida dependencia y un grave deterioro biopsicosocial⁽¹⁵⁾. La PBC es un producto intermediario en la producción de la sal CC (figura 1). Ambos productos son adulterados con diversas sustancias (activas e inactivas) que elevan su toxicidad intrínseca. Los reportes internacionales refieren que la PBC presenta entre 40% y 85% del alcaloide⁽¹⁵⁾; en nuestro país, un estudio reveló la presencia de hasta 90% de cocaína^(17,23), la cual puede variar con adulterantes añadidos en los puntos de venta clandestinos llamados “bocas”. La PBC se comercializa en forma ilícita en dosis llamadas “medios”, “chasquis” o “lágrimas”, de gran variabilidad en su tamaño y peso⁽²²⁾. Datos no publicados del Instituto Técnico Forense señalan que pesan en promedio 0,1 gramos, pudiendo llegar a 0,5 gramos. Característicamente se venden al menudeo, en dosis pequeñas ya preparadas y

envasadas en pequeños y toscos envoltorios, lo que explica que el usuario las compre por unidades sin conocer su peso, a menos que adquiriera cantidades mayores ("tizas", por su coloración blanquecina y su forma cilíndrica, cuyo peso estándar es de 10 gramos).

Las diversas vías de consumo y tipos de cocaína condicionan la farmacocinética, la actividad farmacológica, la toxicidad y el grado de dependencia⁽¹⁾. La cantidad de cocaína que se absorbe a nivel sistémico depende fundamentalmente de su vía de administración^(1,15,23,24). Las concentraciones plasmáticas también dependen de la frecuencia del consumo^(1-3,24). Independientemente del patrón de consumo, tanto de CC como de PBC, las repercusiones físicas pueden ocurrir ya sea en un primer contacto como en el uso habitual ocasional, o en la dependencia. La asociación de consumo de CC con alcohol es muy frecuente, esto determina la formación de coca-etileno, metabolito con mayores efectos deletéreos que el CC, en particular a nivel hepático y cardiovascular⁽⁴⁾. También la asociación con tabaco o marihuana tiene efectos tóxicos cardiovasculares más importantes^(5,6).

Material y método

Se incluyeron 29 pacientes de 20 a 35 años que presentaron criterios toxicológicos de dependencia a cocaína según la clasificación internacional de enfermedades⁽²⁵⁾, usuarios de CC vía esnifada, y/o de PBC vía respiratoria fumada, con dos o más años de consumo y menos de un mes de abstinencia, y de bajo-medio riesgo cardiovascular (score de riesgo de Framingham para enfermedad cardiovascular a 10 años < 10%). Se excluyeron pacientes con cardiopatía previa conocida, con criterios toxicológicos de dependencia al alcohol y en tratamiento con drogas de reconocida cardiotoxicidad.

Mediante entrevista toxicológica se determinaron las características del consumo y el grado de dependencia en cuanto a edad de inicio, frecuencia de consumo, dosis en gramos por semana, dispositivos de consumo, vía, sobredosis, períodos de abstinencia, síntomas pre y posconsumo, complicaciones médico-quirúrgicas vinculadas al tipo de consumo y a la vía, policonsumo actual y antecedentes de consumo de otras sustancias como tabaco, alcohol, etcétera.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas y se obtuvo consentimiento informado y firmado por los participantes. El protocolo del estudio estuvo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Se tomaron muestras de sangre con un ayuno de 12 horas. Se obtuvo hemograma, ionograma, glicemia, azoemia y creatininemia, funcional y enzimograma hepático, perfil lipídico, crisis sanguínea, VDRL, serología VIH, hepatitis B y C. Se realizó evaluación de variables antropométricas (peso, altura, perímetro abdominal e índice de masa corporal) y se consignó la presencia de factores de riesgo cardiovascular personales y familiares: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, sedentarismo.

Estudios arteriales

Las evaluaciones vasculares se hicieron después de haber transcurrido un tiempo mayor a 48 horas desde el último consumo, y fueron realizadas en el Laboratorio Arterial No-Invasivo de Adultos del Centro CUiiDARTE. Los estudios incluyeron: 1) determinación de presencia de placas de ateroma carotídeas y cuantificación del espesor íntima-media carotídeo (EIMC) mediante empleo de ecografía en modo-B y color y software específico; 2) evaluación de la rigidez aórtica regional mediante determinación de la velocidad de la onda del pulso (VOP); 3) evaluación de la presión de pulso aórtica central (PPc) mediante tonometría de aplanamiento y empleo de funciones transferencia generalizadas; 4) determinación del índice tobillo-brazo; 5) caracterización de la reactividad vascular (función endotelial) mediante test de dilatación mediada por flujo (DMF) que requiere de ecografía en modo-B y software específico⁽¹⁰⁾. Una detallada descripción de los estudios y sus bases teóricas puede encontrarse en trabajos previos^(10,11).

Para realizar el estudio se solicitó que el paciente evitara en las cuatro horas previas al mismo la ingesta de alimentos, cafeína u otros estimulantes del sistema nervioso, y el consumo de tabaco. El día del estudio arterial, y tras 10-15 minutos de reposo en ambiente tranquilo y con temperatura controlada entre 21 a 23 °C, se realizó medición de frecuencia cardíaca y presión arterial en ambos brazos mediante empleo de esfigmomanómetros aneroides (Omron HEM-433INT OscillometricSystem; OmronHealthcare Inc., Ill, USA). Estas mediciones fueron repetidas entre tres y cuatro veces durante la realización del estudio.

Presencia de placas de ateroma y EIMC: el protocolo de evaluación ecográfica vascular se realizó siguiendo las recomendaciones de consensos internacionales. Consistió en la visualización transversal y longitudinal de las paredes anterior y posterior de ambas arterias carótidas comunes así como del bulbo carotídeo, carótida interna y externa, en busca de placas de ateroma. Para este fin se empleó un

ecógrafo portátil con sonda vascular (SonoSite, MicroMaxx, SonoSite Inc., 21919 30th Drive SE, Bothell, WA98021, USA; sonda: L38e). Para la cuantificación del EIMC se empleó software de procesamiento que permite detectar de forma automática los bordes de las paredes arteriales así como el espesor parietal (espesor íntima-media) a partir de la secuencia de video que se obtiene en proyección longitudinal del sector próximo al bulbo carotídeo. A mayor espesor íntima-media, mayor riesgo cardiovascular.

Rigidez aórtica regional: la VOP carótido-femoral se obtuvo a partir de relacionar la distancia recorrida por las ondas de pulso entre el territorio carotídeo y femoral y el tiempo de tránsito que insume su recorrido entre los dos sectores. Para la determinación de las ondas de pulso en arteria carótida y femoral se utilizó tonometría de aplanamiento en forma secuencial mediante el empleo del equipo Sphygmocor (Atcor Medical Inc., Sydney, Australia). Una vez obtenida la morfología de las ondas, el software determina el retraso resultante entre ambos territorios medido entre los pies de cada una de las ondas de pulso, utilizando para ello el algoritmo de intersección de tangentes. La VOP se asocia a la incidencia de enfermedad cardiovascular; una VOP aumentada tiene elevado valor predictivo de mortalidad cardiovascular.

Presión de pulso aórtica o central (PPc): para su cálculo se utilizó el registro de la forma de onda de pulso radial obtenido mediante tonometría de aplanamiento (Sistema Sphygmocor, Atcor Medical Inc., Sydney, Australia). A partir del pulso radial, y su calibración, es posible conocer la forma de la onda de presión en la aorta ascendente, y sus niveles sistólicos, diastólicos y de pulso a partir del empleo de funciones transferencia⁽²⁶⁾. La PPc se calculó como la diferencia entre la presión sistólica máxima y diastólica mínima obtenida para la aorta ascendente. El incremento de la presión sistólica máxima a nivel central supone un aumento del consumo de oxígeno miocárdico y de la poscarga ventricular. A su vez, el aumento de la PPc y la reducción de la presión diastólica se asocian a isquemia subendocárdica, a la vez que el aumento en la PPc supone un riesgo aumentado de accidentes cerebrovasculares.

Índice tobillo-brazo (ITB): el ITB se cuantifica como la relación (cociente) entre la mayor de las presiones sistólicas de las dos arterias de cada miembro inferior (tibial posterior o pedia) y la mayor de las dos presiones sistólicas de los miembros superiores, tomadas a nivel de la arteria humeral. Es considerado un test sencillo y reproducible para la detección de enfermedad aterosclerótica asintomática con buena sensibilidad y especificidad. Para

su cálculo se emplearon sistemas de medición de presión arterial oscilométricos (Omron HEM-433INT OscillometricSystem; OmronHealthcare Inc., Ill, USA). Un ITB menor a 0,9 indica una estenosis mayor o igual a 50% entre la aorta y las arterias distales de los miembros inferiores⁽¹⁰⁾.

Reactividad vascular: la DMF evaluada por ultrasonido constituye la técnica más utilizada para evaluar la reactividad vascular⁽²⁷⁾. En este test se evalúa la capacidad de dilatación arterial (aumento del diámetro diastólico) como consecuencia del incremento de flujo durante el test de hiperemia reactiva a partir de un estado basal. La disfunción endotelial es un signo precoz de aterosclerosis y se asocia con factores de riesgo cardiovascular para la cardiopatía isquémica, como la obesidad, el tabaquismo y la hipercolesterolemia. Para la evaluación se utiliza un transductor lineal de ultrasonido de 10MHz ubicado sobre la fosa antecubital para visualizar de forma longitudinal la arteria humeral. Se analizan los diámetros y velocidades en 1) estado basal y 2) antes, durante y hasta 4 minutos después de haber liberado una oclusión de 5 minutos de duración de la circulación sanguínea en la porción distal del antebrazo. Se considera disfunción endotelial una DMF menor o igual a 0%. Existen valores de referencia que estratifican la reactividad vascular según quintiles considerando diferencias entre hombres y mujeres⁽²⁸⁾.

Análisis de registros: valores de referencia, edad arterial y el envejecimiento arterial precoz

En cada paciente, a partir de los valores obtenidos para cada variable arterial, se determinó si sus niveles estaban en niveles de "normalidad" o fuera de ellos ("niveles alterados"). Para tal fin, en función de la variable empleada se tomaron como valores de referencia los recomendados por la literatura y consensos internacionales. Al respecto: 1) Placa de aterosclerosis: se consideró presencia de placa de ateroma si en el estudio ecográfico se evidenciaba: a) engrosamiento parietal focal que se extiende hacia la luz arterial al menos 0,5 mm; b) espesor íntima-media 50% mayor que el de las paredes adyacentes, o c) engrosamiento parietal focal mayor o igual a 1,5 mm⁽²⁹⁾. 2) EIMC: se siguieron dos criterios diferentes para la determinación de niveles de normalidad. El primer análisis consideró alterado un EIMC igual o mayor a 0,9 mm^(10,12,13). El segundo análisis consideró valores de referencia según edad y sexo del individuo⁽²⁹⁾. 3) Velocidad de la onda del pulso carótido-femoral: se siguieron dos criterios diferentes para la determinación de niveles de normalidad. El primer análisis consideró alterada una VOP igual o mayor a 10,0 m/s^(12,13). El segundo análisis

Tabla 1. Características de la población estudiada.

	Media	DE (rango)
Edad (años)	29	5 (20-35)
Sexo (% masculino)	93%	
IMC (kg/m ²)	23,6	3,8 (18-37)
PAS (mmHg)	119	12 (83-139)
PAD (mmHg)	64	7 (51-78)
Glicemia (g/l)	0,8	0,3 (0,68-1,1)
Colesterol total (mg/dl)	188	52 (135-295)
Colesterol LDL (mg/dl)	120	33 (62-196)
Colesterol HDL (mg/dl)	44	9 (25-60)
Triglicéridos (mg/dl)	127	70 (50-306)
Índice aterogénico	4,6	1,6 (2,3-7,9)
Riesgo de enfermedad cardiovascular (escore de Framingham, a 10 años; %)	2,8	2,5 (0,4-9,4)

IMC: índice de masa corporal. PAS y PAD: presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente.

Tabla 2. Datos de consumo

	Media	DE (rango)
Edad inicio (años)	18	2 (14-27)
Dosis (gramos/semana)	11,8	7,2 (3-28)
Tiempo de consumo (años)	11	6 (2-22)

DE: desviación estándar.

consideró valores de referencia según la edad del individuo⁽³⁰⁾. 4) Índice tobillo-brazo: se consideró como valor anormal un ITB menor o igual a 0,9, o mayor o igual a 1,4^(10,12,13). 5) Dilatación mediada por flujo: se siguieron dos criterios diferentes para la determinación de niveles de normalidad. El primer análisis consideró alterada una DMF igual o menor a 0%, o igual o menor a 5%⁽²⁸⁾. El segundo análisis consideró valores de referencia según la edad y el sexo del individuo⁽²⁸⁾. 6) PPc: se consideraron valores de referencia que toman en cuenta la edad y el sexo del individuo⁽²⁶⁾.

Adicionalmente, tomando como base las ecuaciones de edad arterial y el envejecimiento arterial previamente publicadas por integrantes del grupo⁽³¹⁾, surgidas a partir de población asintomática sin factores de riesgo cardiovascular, se cuantificó para cada paciente su edad arterial. La edad arterial de un paciente es la edad teórica para la cual los niveles encontrados en los parámetros estructurales y funcionales de sus arterias son los esperables de encontrar en una persona sin antecedentes cardiovasculares y sin exposición a factores de riesgo cardiovascular modificables clásicos. Para tal fin, se emplearon como variables de la ecuación el EIM y la

VOP. Seguidamente, se calculó el EAP mediante la diferencia entre la EA y la edad cronológica (biológica) del paciente.

Resultados

Se evaluaron 29 pacientes, con edad media de 29 años, siendo 27 de ellos de sexo masculino. Diez pacientes eran consumidores de CC, 3 de PBC y 16 de ambas sustancias. El 90% de los pacientes eran fumadores de cigarrillos (promedio de consumo: 14,4 cigarrillos/día), presentando en múltiples casos un consumo ocasional de marihuana, alcohol y/o tranquilizantes. El 10% tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, y el 48% fueron sedentarios. El 93% tenía Primaria completa y el promedio de años de Secundaria aprobados fue de $2,7 \pm 1,7$ años. El 69% estaba desocupado. Los síntomas más frecuentes relacionados con el consumo fueron el dolor torácico y las palpitations, habiéndose descrito por el 45% y 28% de los pacientes incluidos, respectivamente.

En la tabla 1 se presentan las características de la población estudiada y en la tabla 2 las características del consumo.

La tabla 3 muestra los resultados de las variables arteriales estudiadas. Ninguno de los pacientes presentó placas de ateroma. Dos pacientes presentaron un aumento focal del espesor parietal a nivel de bulbo carotídeo, sin llegar a alcanzar criterio de definición de placa de ateroma.

La figura 2 presenta la prevalencia de alteraciones arteriales en la población estudiada en función de las diferentes variables medidas y de diferentes

Tabla 3. Características arteriales de la población estudiada

	Media	DE (rango)
VOP (m/s)	6,66	1 (5,02-8,92)
EIM CCD (mm)	0,60	0,08 (0,39-0,76)
EIM CCI (mm)	0,64	0,12 (0,46-0,98)
ITB	1,15	0,06 (1,02-1,26)
DMF (%)	7,04	5,42 (0-17,5)
PP aórtica (mmHg)	36,26	6,9 (25-48)

VOP: velocidad de onda del pulso. EIM: espesor íntima-media. CCD y CCI: carótida común derecha e izquierda, respectivamente. ITB: índice tobillo-brazo. DMF: dilatación mediada por flujo. PP: presión de pulso.

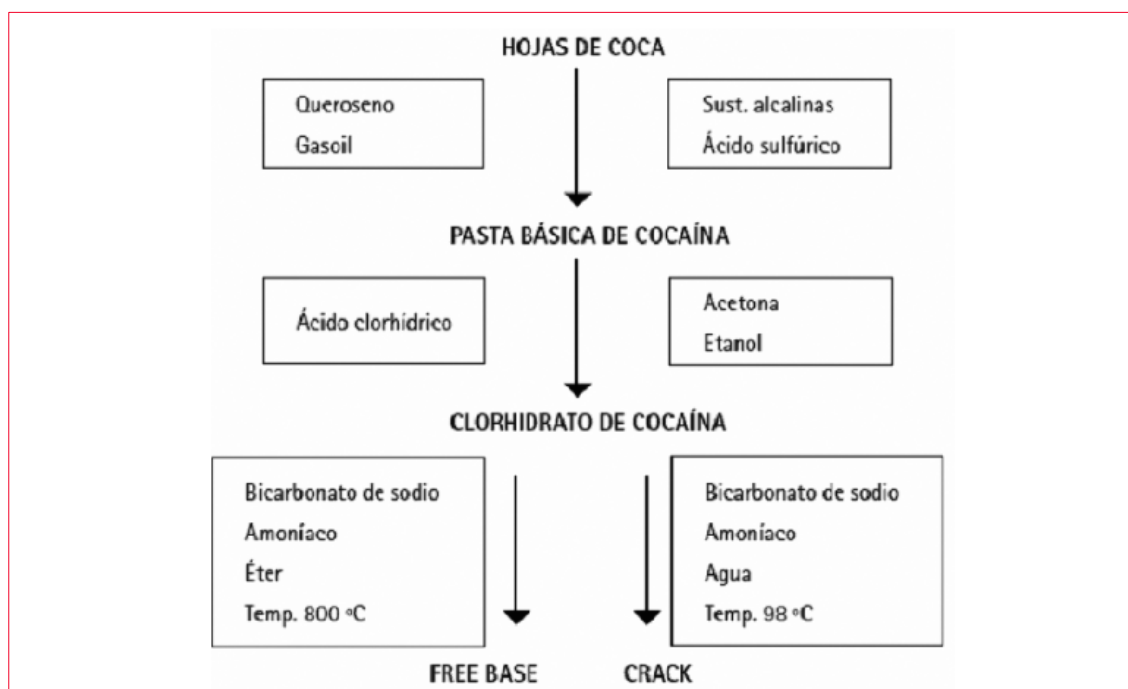


Figura 1. Etapas y componentes químicos involucrados para la elaboración de sustancias tóxicas derivadas de la cocaína.

puntos de corte considerados como nivel umbral de normalidad. Respecto de la rigidez aórtica (VOP), si bien ningún paciente presentó valores superiores a 10 m/s, 63,6% de los pacientes presentaron niveles de VOP entre el p50 y el p90 y 13,6% por encima del p90, indicando que el 77% de los mismos presentaron VOP por encima del p50. Respecto del EIMC, un 8% de los pacientes estudiados presentaron niveles superiores a 0,9 mm, y 69% presentaron niveles superiores al p75, para edad y sexo. El análisis de la función endotelial, mediante el test de DMF, mostró que 13,6% de los pacientes no presentó dilatación arterial (DMF ≤ 0%) y 36% presentó una DMF ≤ 5%. El análisis de percentiles de dilatación, según sexo y edad, confirmó estos resultados, existiendo 32% de pacientes ubicados en los dos primeros

quintiles de dilatación. Finalmente, el 33% de los pacientes presentaron niveles de PPc por encima del nivel umbral (p95), para sexo y edad.

Al analizar los cambios arteriales de manera integrada, mediante el cálculo de la EA, la misma fue de 37,1 ± 8,4 años, indicando la existencia de envejecimiento arterial precoz de 8,1 ± 6,2 años (rango: 3-24 años).

Discusión

En nuestro conocimiento este es el primer trabajo que describe de manera integral los niveles de afectación estructural y funcional existente en arterias periféricas de pacientes consumidores de CC y/o PBC. Los principales resultados a destacar son:

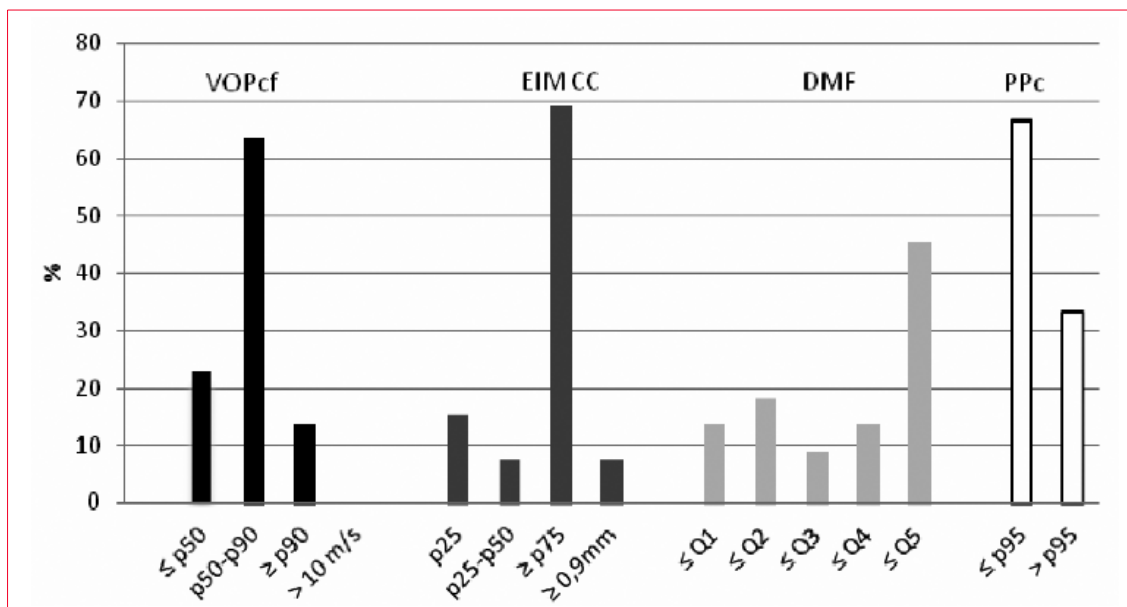


Figura 2. Distribución de prevalencia de afectaciones arteriales.

Q: quintil. P: percentil; VOPcf: velocidad de onda del pulso carótido-femoral; EIM CC: espesor íntima media de carótida común; DMF: dilatación mediada por flujo (función endotelial); PPc: presión de pulso aórtica central

En abscisas se representan puntos de corte fijos (por ejemplo 10 m/s para VOPcf o percentiles o quintiles obtenidos de una población control sana de referencia, ver texto).

1. A pesar de la joven edad de la población estudiada, los consumidores de cocaína (CC o PBC, o ambas) presentaron una alta prevalencia de niveles elevados de rigidez aórtica, espesor íntima-media arterial y PPc, y de niveles reducidos de función endotelial (DMF).
2. El espesor íntima-media arterial fue la variable que mostró mayor prevalencia de afectación, a pesar de no alcanzar criterios compatibles con la existencia de placas de ateroma.
3. Los niveles obtenidos para los diferentes parámetros arteriales evaluados fueron compatibles con los existentes en una población control con una edad $8,1 \pm 6,2$ años mayor que la estudiada, indicando que los consumidores de CC y PBC podrían presentar “envejecimiento arterial precoz”.

La cocaína produce un marcado incremento de la actividad adrenérgica, lo que aumenta tanto la contractilidad como la conducción cardíaca. Adicionalmente, se ha reportado que la patogénesis del infarto de miocardio y/o isquemia relacionada con el consumo de cocaína es multifactorial. La cocaína induce un aumento en los tres determinantes más importantes de la demanda de oxígeno cardíaco: la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y la contractilidad ventricular^(3,32). A esto se suma el vasoespasm⁽³³⁾. Este efecto vasoespástico es mayor en sitios con enfermedad coronaria⁽³⁴⁾. Diferentes reportes señalan que la cocaína acelera el proceso

de aterosclerosis relacionado con hiperplasia íntima y disfunción endotelial^(2,6,8,9).

Nuestros resultados confirman la existencia de alteraciones arteriales en consumidores de cocaína, o sus derivados, ya que de manera comparativa con poblaciones sin esta característica, la población analizada presentó elevada prevalencia de alteraciones arteriales funcionales o estructurales a pesar de no haberse encontrado ateromatosis carotídea.

En especial, nuestros resultados muestran que la variable más afectada fue el EIMC. Este ha mostrado asociación con la presencia de daño de órgano blanco: a nivel cardíaco con la enfermedad/calcificación coronaria e hipertrofia ventricular y en la periferia con la arteriopatía de miembros inferiores⁽¹⁰⁾. Además, varios estudios prospectivos en poblaciones generales demuestran que un incremento del EIMC aumenta de dos a seis veces el riesgo de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular en los próximos años⁽³⁵⁾. Al respecto, el grupo de pacientes evaluados mostró un alto porcentaje con EIMC mayor al p75 y en casi un 8% fue mayor a 0,9 mm. Esos resultados concuerdan con reportes previos en modelos animales. En este sentido, Kolodgie y colaboradores observaron un aumento significativo de placas con mayor espesor de la íntima y número de macrófagos en la arteria torácica proximal en un grupo de conejos expuestos a cocaína y dieta con alto contenido en grasas en relación con un grupo control que solo recibió dieta rica en grasas. Estos autores plantearon la posibilidad de que la cocaína

aumente la permeabilidad a los lípidos del endotelio vascular⁽³⁶⁾. Chen y colaboradores, en un modelo animal en ratones expuestos a cocaína, sugieren que la cocaína induce la infiltración por neutrófilos del endotelio y el miocito por mecanismo α -adrenérgico a través de una sobreexpresión de las moléculas de adhesión celular que llevan a un aumento en la adhesión de polimorfonucleares⁽³⁷⁾. Estudios in vitro sugieren que la alteración producida por la cocaína en la disponibilidad del calcio a nivel celular estaría directamente implicada en su toxicidad sobre la musculatura cardíaca y vascular⁽³⁸⁾. Otro estudio encontró un aumento en la fibrosis cardíaca perivascular secundaria a exposición crónica con CC en ratas con déficit de butiril-colinesterasa. La ausencia o déficit parcial de esta enzima determinaría mayor toxicidad del CC⁽³⁹⁾.

Las alteraciones funcionales de la pared arterial pueden ocurrir mucho antes que el desarrollo de cambios estructurales. Al respecto, la rigidez arterial es considerada un marcador del componente escleroso de la aterosclerosis. Asimismo, se trata de un indicador/marcador muy sensible a factores como el envejecimiento, la hipertensión arterial y el tabaco. También algunos estudios prospectivos, en grupos especiales de pacientes, sugieren que el aumento de la rigidez arterial puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares⁽⁴⁰⁾. En la población estudiada, la VOP fue > al p50 en más del 75% de los pacientes y en ~14% fue mayor al p90.

La disfunción endotelial es un marcador muy precoz del daño arterial. La medida de la DMF se basa en que un aumento del flujo sanguíneo da lugar a un aumento del estrés de cizallamiento, lo que resulta en la síntesis de sustancias vasodilatadoras, especialmente el óxido nítrico (ON). En condiciones de función endotelial adecuada, se espera que el diámetro arterial diastólico alcance niveles 8%-10% superiores a los niveles de diámetro diastólico obtenidos en situación basal⁽²⁷⁾. La alteración de esta respuesta se denomina disfunción endotelial y se caracteriza por una reducción en la disponibilidad de sustancias vasodilatadoras endotelio-dependientes, en particular de ON⁽²⁷⁾. La cocaína causa un aumento en la producción endotelial de endotelina (un potente vasoconstrictor) y un descenso en la producción de ON^(3,41,42). En el grupo estudiado más del 13% no tuvo respuesta vasodilatadora y en la tercera parte esta fue menor a 5%.

Por otro lado, se ha demostrado que elevaciones de la presión braquial no siempre se corresponden con elevaciones de la presión a nivel aórtico, y viceversa. Consecuentemente, sujetos con niveles de normotensión a nivel periférico podrían presentar niveles elevados (hipertensivos) de presión arterial

central, y viceversa. El estudio CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) demostró por primera vez que los fármacos antihipertensivos tienen efectos considerablemente distintos sobre la presión arterial central, a pesar de tener un efecto similar sobre la periférica⁽⁴³⁾. La presión aórtica, y no la periférica, es la real determinante de los niveles de tensión que debe soportar el ventrículo izquierdo durante la eyección (poscarga ventricular); conocer la carga que el sistema ventricular se encuentra soportando hace necesaria la determinación de los niveles de presión a nivel central. La presión sistólica y la PPc son determinadas por la interacción de la onda incidente producida por la eyección ventricular y el arribo de ondas reflejadas. Los niveles de PPc (aórtica o carotídea) se asocian a los niveles de hipertrofia ventricular y/o de EIM independientemente de los niveles de presión arterial periféricos⁽⁴⁴⁾; su cuantificación aporta información más específica en relación al riesgo cardiovascular que los niveles de presión periférica. Es así que en el grupo estudiado no se encontraron valores elevados de presión periférica; sin embargo, la tercera parte presentó valores de PPc mayores al p95.

Cuando analizamos de manera integrada las alteraciones arteriales encontradas, utilizando para ello el concepto de "edad arterial", evidenciamos que en término medio las afectaciones arteriales conllevan (en el momento en que fueron estudiadas) una sobrecarga de ocho años sobre el sistema cardiovascular. Es decir, que el sistema arterial de jóvenes consumidores se estaría comportando en término medio como el de personas ocho años mayores. Sorprendentemente existieron pacientes que mostraron una edad arterial más de dos decenios superior a su edad cronológica. Claro está que esta importante variabilidad en los niveles de afectación cubre los dos extremos: pacientes con muy importante afectación y pacientes sin afectación evidente. Además de variables asociadas al tiempo de consumo, sustancias consumidas, etcétera, esto podría estar determinado por una mayor o menor susceptibilidad individual a los efectos de la cocaína y sus derivados. Al respecto, Kneupfer y colaboradores plantean que existe variabilidad en los individuos expuestos, con mayor o menor grado de sensibilidad al efecto de cocaína, según su patrón de respuesta hemodinámica al estímulo adrenérgico como resultado de diferencias en: 1) el procesamiento de la respuesta adrenérgica del sistema nervioso central, y 2) la sensibilidad de los receptores adrenérgicos periféricos⁽⁴⁵⁾.

Por último, cabe mencionar algunas limitaciones de nuestro estudio. Primero, las características de la población estudiada hacen muy difícil poder

realizar un estudio en personas que presenten monoconsumo de sustancias, siendo lo habitual el policonsumo (por ejemplo, cocaína, tabaco, alcohol). Esto dificulta el análisis de los resultados dada la importante cantidad de variables “de confusión” existentes. Sin embargo, nuestro trabajo no fue destinado a caracterizar los efectos de la cocaína o sus derivados sobre el sistema arterial en búsqueda de caracterizar una relación causal, sino que se destinó a caracterizar una población que presenta importantes niveles de consumo y compararla con poblaciones normales sin exposición a esas drogas. Adicionalmente, nuestro trabajo se concentra en consumidores jóvenes, con un tiempo de consumo promedio de 11 años. Por esta razón, si un mayor tiempo de consumo (u otras formas de consumo) se asocian con mayores efectos deletéreos sobre el sistema arterial (por ejemplo, ateromatosis carotídea) restaría por ser caracterizado. Por ello, debe investigarse en una serie mayor de pacientes la influencia de variables tales como dosis, tiempo y frecuencia de consumo de cocaína en los cambios vasculares. Asimismo, es necesario evaluar la influencia de la asociación con otras drogas cardiotoxicas como el tabaco, que es alta en estos pacientes, comparándolos con poblaciones control con consumo del mismo.

Conclusiones

Los usuarios de cocaína mostraron cambios subclínicos perjudiciales a nivel de la estructura y función de las arterias que se asocian con un mayor riesgo cardiovascular. A pesar de la joven edad de la población estudiada, los consumidores de cocaína (CC o PBC, o ambas) presentaron una alta prevalencia de niveles elevados de rigidez aórtica, espesor íntima-media arterial y PPC, y de niveles reducidos de función endotelial (DMF). El espesor íntima-media arterial fue la variable que mostró mayor prevalencia de afectación, a pesar de no alcanzar criterios compatibles con la existencia de placas de ateroma. Los niveles obtenidos para los diferentes parámetros arteriales evaluados fueron compatibles con los existentes en una población control con una edad $8,1 \pm 6,2$ años mayor que la estudiada, indicando que los consumidores de CC y PBC podrían presentar “envejecimiento arterial precoz”.

Agradecimientos

A la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC), Universidad de la República.

Bibliografía

1. **Pascual F, Torres M, Calafat A, edit.** Monografía cocaína. Adicciones 2001; 13 Supl 2:5-227
2. **Egred M, Davis G.** Cocaine and the heart. Postgrad Med J 2005; 81(959): 568-71.
3. **Lange R, David Hillis L.** Cardiovascular complications of Cocaine use. N Engl J Med 2001; 345(5): 351-8.
4. **Wilson L, Jeromin J, Garvey L, Dorbandt A.** Cocaine, Ethanol and Cocaethylene cardiotoxicity in an animal model of cocaine and ethanol abuse. Acad Emerg Med 2001; 8(3): 211-22.
5. **Benzaquen B, Cohen V, Eisenberg M.** Effects of cocaine on the coronary arteries. Am Heart J 2001; 142(3): 402-10.
6. **Mehta MC, Jain AC, Billie M.** Combined effects of cocaine and nicotine on cardiovascular performance in a canine model. Clin Cardiol 2001; 24(9): 620-6.
7. **Buchanan K, Lemberg L.** The Cocaine-Abused Heart. Am J Crit Care 2003; 12(6): 562-66.
8. **Wang J, Zhang J, Min JY, Sullivan M, Crum-packer C, Abelmann W, et al.** Cocaine enhances myocarditis induced by encephalomyocarditis virus in murine model. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282(3): H956-63.
9. **Minor RL Jr, Scott BD, Brown DD, Winniford MD.** Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. Ann Intern Med 1991; 115(10): 797-806.
10. **Bia D, Zócalo Y, Torrado J, Farro I, Florio L, Negrira C, et al.** Estudio integral no invasivo de la estructura y función arterial: Discusión de aspectos teóricos y prácticos del abordaje implementado en CUiiDARTE (Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial). Rev Urug Cardiol 2010; 25(2): 105-38.
11. **Bia D, Zócalo Y.** Sistema arterial: estudios no invasivos de evaluación estructural y funcional. Presentación de serie de artículos de revisión técnica. Rev Urug Cardiol 2014;29(1): 37-8.
12. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al.** 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151.
13. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical

- Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701.
14. Encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas. Informe de investigación [monografía en Internet]. Montevideo: Junta Nacional de drogas; 2012. Obtenido de: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/v_enc_hogares_2011.pdf. (consultado 25/3/2014)
 15. **Castaño G.** Cocaínas Fumables. *Adicciones* 2000; 12(4): 541-50.
 16. **Equipo Intercambios A.C; Garibotto G, Blickman T.** El paco bajo la lupa. El mercado de la pasta base de cocaína en el cono sur [monografía en Internet]. Amsterdam: Transnational Institute; 2006. Obtenido de: <http://www.tni.org/es/briefing/el-paco-bajo-la-lupa> (consultado 26/3/2014).
 17. Pasta base de cocaína. Prácticas y gestión de riesgos en adolescentes uruguayos [monografía en Internet]. Montevideo: Junta Nacional de Drogas, 2006. Obtenido de: <http://www.infodrogas.gub.uy> (consultado 26/3/2014).
 18. Indicadores de control de la oferta [monografía en Internet]. Montevideo: Junta Nacional de Drogas, 2012. Disponible en :www.infodrogas.gub.uy (consultado en 20/3/2014)
 19. **Suárez H, Ramirez J, Albano G, Castelli L, Martínez E, Rossal M.** FISURAS. Dos estudios sobre pasta base de cocaína en el Uruguay. Aproximaciones cuantitativas y etnográficas. Montevideo: Unidad de Medios Técnicos Ediciones y Comunicación, Udelar; 2014.
 20. Informe subregional sobre uso de drogas en la población escolarizada. Segundo estudio conjunto. Información para el diseño de las estrategias nacionales y regionales sobre la problemática de drogas en jóvenes 2009-2010 [Monografía en Internet]:CICAD;2010. Obtenido de: <http://www.cicad.oas.org> (consultado en 30/3/2014).
 21. **Triaca J, Cardeillac V, Idiarte Borda C.** Características de los primeros usuarios que consultaron en el Centro de Referencia Nacional de la Red Drogas "Portal Amarillo" *Rev Psiquiatr Urug* 2009; 73(1): 37-48.
 22. **Pascale A, Negrin A, Laborde A.** Pasta base de cocaína: experiencia del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. *Adicciones* 2010; 22(3): 227-32.
 23. **Meikle M, Urbanavicius J, Prunell G, Umpiérrez E, Abín-Carriquiry A, Scorza M.** Primer estudio pre-clínico de la acción de pasta base de cocaína en el sistema nervioso central. *Rev Psiquiatr Urug* 2009; 73(1): 25-36.
 24. **elSohly MA, Brenneisen R, Jones AB.** Coca Paste: chemical analysis and smoking experiments. *J Forensic Sci* 1991; 36(1): 93-103.
 25. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, décima revisión (CIE-10) [CD-ROM]. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1995.
 26. **Safar ME, Jankowski P.** Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116(4): 273-82.
 27. **Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charboneau F, Creager MA, et al.** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vaso-dilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 257-65.
 28. **Skaug EA, Aspenes ST, Oldervoll L, Mørkedal B, Vatten L, Wisløff U, et al.** Age and gender differences of endothelial function in 4739 healthy adults: the HUNT3 Fitness Study. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20(4): 531-40.
 29. **Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al.** American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(2): 93-111.
 30. **Boutouyrie P, Vermeersch SJ; Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration.** Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2338-50.
 31. **Bia D, Zócalo Y, Armentano RL.** Integrated e-Health approach based on vascular ultrasound and pulse wave analysis for asymptomatic atherosclerosis detection and cardiovascular risk stratification in the community. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2012; 16(2): 287-94.
 32. **Brownlow HA, Pappachan J.** Pathophysiology of cocaine abuse. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(6): 395-414.
 33. **Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW jr, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, et al.** Cocaine induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989; 321(23): 1557-62.
 34. **Fan L, Sawbridge D, George V, Teng L, Bailey A, Kitchen I, et al.** Chronic cocaine-induced cardiac oxidative stress and mitogen-activated protein kinase activation: the role of Nox2 oxidase. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328(1): 99-106.

35. **Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al.** Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146(6): 483-94.
36. **Kolodgie F, Wilson PS, Cornhill JF, Herderick EE, Mergner WJ, Virmani R.** Increased prevalence of aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits administered intravenous cocaine: the role of vascular endothelium. *Toxicol Pathol* 1993; 21(5): 425-35.
37. **Chen Y, Ke Q, Xiao YF, Wu G, Kaplan E, Hampton T, et al.** Cocaine and catecholamines enhance inflammatory cell retention in the coronary circulation of mice by upregulation of adhesion molecules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(5): H2323-31.
38. **Wang JF, Ren X, DeAngelis J, Min J, Zhang Y, Hampton TG, et al.** Differential patterns of cocaine-induced organ toxicity in murine heart versus liver. *Exp Biol Med* 2001; 226(1): 52-60.
39. **Duysen E, Li B, Carlson M, Li YF, Wieseler S, Hinrichs S, et al.** Increased Hepatotoxicity and Cardiac Fibrosis in Cocaine-Treated Butyrylcholinesterase Knockout Mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103(6): 514-21.
40. **Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Haioz D, et al.** European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605.
41. **Egashira K, Pipers F, Morgan JP.** Effects of cocaine on Epicardial Coronary Artery Reactivity in Miniature Swine after endothelial injury and high cholesterol feeding. *J Clin Invest* 1991; 88(4): 1307-14.
42. **Wright N, Martin M, Goff T, Morgan J, Elworthy R, Ghoneim S.** Cocaine and thrombosis: a narrative systematic review of clinical and in-vivo studies. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007; 2:27
43. **Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruick SH, Ank K, Stanton A, et al.** Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113(9): 1213-25.
44. **Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J.** Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20(2): 159-69.
45. **Knuepfer M, Mueller P.** Review of evidence for a novel model of cocaine-induced cardiovascular toxicity. *Pharmacol Biochem Behave* 1999; 63(3): 489-500..