

# El ligando soluble CD40 en pacientes con síndrome coronario agudo consumidores de cocaína

ALBERTO DOMÍNGUEZ RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, PEDRO ABREU GONZÁLEZ<sup>2</sup>, CRISTINA ENJUANES GRAU<sup>1</sup>, RUBÉN JUÁREZ PRERA<sup>1</sup>, EDUARDO ARROYO UCAR<sup>1</sup>, GUILLERMO BURILLO-PUTZE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife, España. <sup>2</sup>Departamento de Fisiología. Universidad de La Laguna. Tenerife, España. <sup>3</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife, España.

## CORRESPONDENCIA:

Dr. Guillermo Burillo Putze  
Servicio de Urgencias  
Hospital Universitario de Canarias  
Ofra, s/n. La Cuesta  
38320 La Laguna  
Tenerife, España  
E-mail: gburillo@telefonica.net

## FECHA DE RECEPCIÓN:

20-12-2010

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

21-1-2011

## CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

## AGRADECIMIENTOS:

Parcialmente financiado por la Dirección General de Universidades e Investigación del Gobierno de Canarias (PI042004/044) y por la Fundación Canaria para la Investigación en Drogodependencias (FUNCAPID).

**Objetivo:** El ligando soluble CD40 (sCD40L) es una molécula que se expresa en el proceso de activación plaquetaria. Analizamos la concentración sérica de dicha molécula en pacientes consumidores de cocaína con síndrome coronario agudo (SCA).

**Método:** Se realizó un análisis retrospectivo de 40 pacientes con SCA y test de cocaína positiva en orina, quienes se compararon con 40 pacientes con este diagnóstico y sin consumo de cocaína.

**Resultados:** Los valores del sCD40L en los pacientes con SCA y cocaína negativa fueron más bajos que los consumidores de cocaína ( $110 \pm 41,1$  frente a  $135,7 \pm 65,3$  pg/ml;  $p = 0,03$ ). En el análisis multivariable y tras ajustar por la edad y los factores de riesgo coronario, los pacientes con SCA y cocaína positiva se relacionaron de forma independiente con niveles séricos más elevados de sCD40L.

**Conclusiones:** El sCD40L está implicado en el proceso proinflamatorio-trombótico de los pacientes consumidores de cocaína y SCA. [Emergencias 2011;23:104-107]

**Palabras clave:** Cocaína. Inflamación. Angina inestable. Aterosclerosis.

## Introducción

El consumo de cocaína constituye un problema social y sanitario de primer orden en Europa. Según el informe del *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* de 2010, el consumo de esta droga en Europa se concentra principalmente en 5 países: Dinamarca, Italia, Irlanda, Reino Unido y España<sup>1</sup>. En nuestro país es el de mayor prevalencia europea en menores de 45 años<sup>2</sup>.

El dolor torácico asociado al consumo de cocaína es un problema frecuente en los servicios de urgencias, especialmente en los varones de menos de 55 años, y se asocia a un riesgo 4 veces mayor de síndrome coronario agudo (SCA)<sup>3-5</sup>.

En los últimos años es creciente la evidencia científica que avala el papel de la inflamación en el desarrollo del SCA<sup>6</sup>. Recientemente nuestro grupo ha demostrado que entre los diversos mecanismos que involucran a la cocaína en la fisiopatología del SCA, el estrés oxidativo desempeña un papel preponderante sobre la inflamación<sup>7</sup>. Del mismo modo, se ha sugerido que la vasoconstricción coronaria, que ocurre tras el consumo de cocaína, produciría un traumatismo repetido en la pared arterial que podría favorecer la agregación plaquetaria<sup>8</sup>.

El ligando soluble CD40 (sCD40L) se expresa en muchas células, entre las que se encuentran las plaquetas activadas. La liberación de esta molécula

la promueve la coagulación al inducir la expresión del factor tisular en los monocitos y las células endoteliales. Asimismo origina la liberación de metaloproteinasas, que desestabilizan la placa aterosclerótica y conducen a una trombosis coronaria<sup>9</sup>.

El objetivo del estudio fue determinar la concentración sérica de sCD40L en pacientes consumidores de cocaína y SCA y analizar su relación con los factores de riesgo coronario.

## Método

Se incluyó de forma retrospectiva a todos los pacientes que habían ingresado consecutivamente en el servicio de cardiología de un hospital terciario desde junio de 2009 a febrero de 2010 con el diagnóstico de SCA y que referían el consumo de cocaína en las horas previas o en quienes la analítica toxicológica de orina fue positiva para cocaína. Este grupo se comparó con una muestra de pacientes elegidos aleatoriamente que, durante el mismo periodo, ingresaron con el diagnóstico de SCA y no existía consumo de cocaína. Se valoraron las características demográficas y los parámetros analíticos, electrocardiográficos y hemodinámicos en ambos grupos de población. El comité ético de investigación clínica del centro aprobó el estudio.

La determinación de cocaína en orina se realizó mediante un ensayo semicuantitativo con tecnología de inmunofluorescencia polarizada (AxSYM System, Abbott laboratorios, Illinois, EE.UU.), y se cuantificaron los niveles de cocaína que determinaron 2 de sus metabolitos más importantes (benzoilecgonina y éster de metilecgonina). Se consideró positiva la presencia de valores de cocaína superiores a 300 ng/ml. La muestra sanguínea para la determinación de las concentraciones séricas de sCD40L se obtuvo en las primeras 24 horas, en horario de mañana, para evitar la variabilidad diurna demostrada previamente por nuestro grupo<sup>9-11</sup>. Las concentraciones de sCD40L se determinaron mediante enzoinmunoanálisis (Bender MedSystems GmbH, Viena, Austria). El rango analítico del ensayo fue entre 8 y 500 pg/ml. Los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron de 5,5% y 7%, respectivamente.

Para el análisis estadístico se utilizó el SPSS<sup>®</sup> 15.0 para Windows. Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas en porcentajes. Se utilizó la prueba de la t de Student para comparar las variables cuantitativas y el test de la ji al cuadrado para las variables cualitativas. Se realizó un análisis

de regresión múltiple mediante el modelo de regresión logística, que tomó la concentración de sCD40L como variable dependiente; la variable independiente principal fue ser paciente con SCA y presencia o no de cocaína, y las covariables fueron la edad y los factores de riesgo coronario. Se calculó la *odds ratio* con el intervalo de confianza del 95%. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

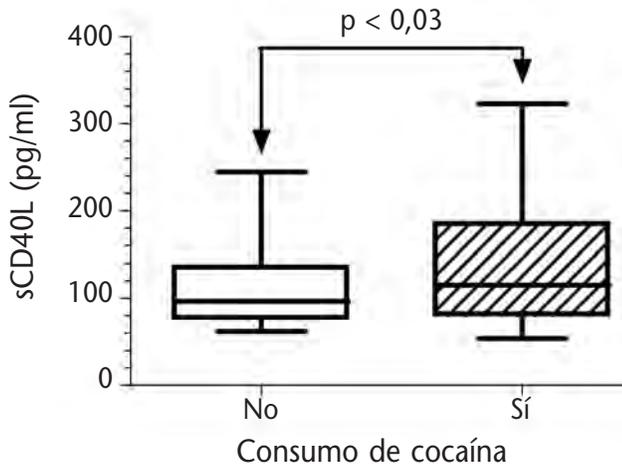
## Resultados

Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1. Los pacientes con SCA y cocaína positiva eran más jóvenes, y en cuanto a los factores de riesgo coronario no se observó diferencias significativas entre ambos grupos, excepto con la diabetes mellitus, que presentó una mayor proporción en los sujetos con cocaína negativa. El patrón electrocardiográfico más frecuentemente observado en los pacientes con SCA y cocaína positiva fue la elevación transitoria del segmento ST, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En cuanto a las variables analíticas y hemodinámicas estudiadas, no se encontró diferencias significativas entre ambos grupos. El pronóstico de los pacientes con SCA y cocaína negativa mostró una tendencia no significativa a ser mejor que el del grupo con cocaína positiva, con una incidencia de isquemia recurrente intrahospitalaria del 5% ( $n = 2$ ) frente al 12,5% ( $n = 5$ ), respectivamente.

**Tabla 1.** Características demográficas, analíticas y hemodinámicas de la población estudiada

	SCA y cocaína positiva (n = 40)	SCA y cocaína negativa (n = 40)	p
Edad (años) (media $\pm$ DE)	50,6 $\pm$ 9,3	57 $\pm$ 8,7	< 0,01
Varones [n (%)]	27 (67,5)	24 (60)	0,48
Tabaquismo [n (%)]	17 (42,5)	13 (32,5)	0,35
Diabetes mellitus [n (%)]	8 (20)	17 (42,5)	< 0,05
Hipercolesterolemia [n (%)]	2 (5)	5 (12,5)	0,23
Hipertensión arterial [n (%)]	12 (30)	16 (40)	0,34
Elevación transitoria del segmento ST [n (%)]	18 (45)	13 (32,5)	0,25
Descenso del segmento ST [n (%)]	9 (22,5)	13 (32,5)	0,31
Onda T negativa [n (%)]	13 (32,5)	12 (30)	0,80
Hemoglobina (mg/dl) (media $\pm$ DE)	14,1 $\pm$ 1,2	14,5 $\pm$ 1,9	0,28
Leucocitos (células/ml) (media $\pm$ DE)	10,1 $\pm$ 3,4	10,4 $\pm$ 2,8	0,73
Troponina I pico (ng/dl) (media $\pm$ DE)	4,9 $\pm$ 1,2	5,3 $\pm$ 1,4	0,17
LONS [n (%)]	24 (60)	17 (42,5)	0,11
Lesión de un vaso [n (%)]	25 (62,5)	18 (45)	0,11
Lesiones de 2 vasos [n (%)]	9 (22,5)	11 (27,5)	0,60
Lesiones de 3 vasos [n (%)]	4 (10)	10 (25)	0,07

SCA: síndrome coronario agudo; LONS: lesión obstructiva no significativa; DE: desviación estándar.



**Figura 1.** Valores séricos de las concentraciones de sCD40L en la población estudiada.

Cuando se compararon los valores del sCD40L de los pacientes con SCA y cocaína negativa con los de cocaína positiva, se observó que los primeros tenían tendencia a tener valores más bajos ( $110 \pm 41,1$  frente a  $135,7 \pm 65,3$  pg/ml;  $p = 0,03$ ) (Figura 1). El subgrupo de pacientes con SCA, cocaína positiva e isquemia recurrente intrahospitalaria presentaron concentraciones séricas de sCD40L mayores con respecto a los no consumidores de cocaína e isquemia recurrente ( $146 \pm 97,3$  frente a  $104,9 \pm 26,1$  pg/ml;  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariable, y tras ajustar por la edad y los factores de riesgo coronario, los pacientes con SCA y cocaína positiva se relacionaron de forma independiente con la molécula sCD40L (Tabla 2).

## Discusión

Los resultados de este trabajo muestran que en los pacientes con SCA y cocaína positiva el sCD40L está involucrado en la fisiopatología del SCA de forma más o menos activa. Los estadios fisiopatológicos que intervienen en el SCA varían entre una fase inicial, donde predominan las complicaciones resultantes del accidente de placa (trombo coronario), y una fase evolutiva, donde cobra relevancia la persistencia de la placa residual, con la probabilidad de nuevas rupturas<sup>6</sup>. Existen estudios que además de confirmar la importancia del sCD40L en la fisiopatología del SCA, establecen la utilidad de dicho marcador para identificar pacientes con alto riesgo de lesiones ateroscleróticas y trombóticas<sup>12</sup>.

Independientemente de la ruta de administración y de la dosis, la cocaína actúa bloqueando la

**Tabla 2.** Variables independientemente asociadas con la molécula sCD40L en la población estudiada

	OR	IC del 95%	p
SCA con cocaína positiva	1,012	1,001-1,022	< 0,05
Edad	1,030	0,982-1,134	0,08
Diabetes mellitus	0,424	0,140-1,284	0,12
Hipertensión arterial	0,673	0,233-1,943	0,46

SCA: síndrome coronario agudo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

recaptación de noradrenalina, lo que induce un estado hiperadrenérgico que explica las complicaciones cardiovasculares derivadas del consumo, agudo y crónico, de esta droga<sup>5</sup>. Diversos mecanismos han sido propuestos por los que el consumo de cocaína puede desencadenar un SCA, entre los cuales tenemos: inducir trombosis coronaria al estimular la activación y la agregación plaquetaria y la generación de proteína C reactiva, fibrinógeno, el factor de von Willebrand y el inhibidor del activador del plasminógeno<sup>4,8</sup>. La principal hipótesis fisiopatológica identificada en este trabajo es que los pacientes consumidores de cocaína afectados de SCA experimentan un incremento más marcado de las concentraciones séricas del sCD40L, y dan lugar a una mayor actividad plaquetaria, relacionada ésta de forma directa con la desestabilización de la placa de aterosclerosis<sup>13</sup>.

En diversos estudios se ha demostrado que en pacientes con SCA los niveles séricos elevados de sCD40L identifican una población con mayor riesgo de muerte e infarto recurrente<sup>12</sup>. Los pacientes con una concentración elevada de sCD40L que son tratados con antagonistas de receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa reducen de 2,71 a 0,37 su riesgo de sufrir un infarto o morir en los siguientes 6 meses<sup>12</sup>. En nuestro estudio, el subgrupo de pacientes con SCA y consumidores de cocaína que presentaron isquemia recurrente durante el ingreso tenían mayor concentración de sCD40L que los no consumidores de cocaína. Estos interesantes hallazgos permiten plantear la posibilidad de investigar si la intensificación de la medicación antitrombótica podría tener un papel beneficioso en estos pacientes<sup>14,15</sup>.

Una de las principales limitaciones del estudio es su diseño retrospectivo, así como el tamaño de la muestra, que para variables pronósticas puede ser insuficiente, por falta de potencia estadística.

En conclusión, estos datos indican que el sCD40L está implicado en el proceso inflamatorio y contribuye de manera importante a la aterosclerosis y trombosis de los pacientes consumidores de cocaína que desarrollan un SCA. No obstante,

para corroborar estos datos sería necesario desarrollar un estudio prospectivo, con una muestra mayor y un seguimiento de los pacientes a más largo plazo.

## Bibliografía

- 1 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2010. (Consultado 1 Diciembre 2010). Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/situation/cocaine/3>.
- 2 McCord J. Cocaine-associated chest pain and acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1013-4.
- 3 Miro O, Galicia M, Sánchez M, Nogue S. Factores que determinan la reconsulta a urgencias tras una atención urgente por consumo de cocaína. *Emergencias.* 2010;22:408-14.
- 4 Bosch X, Loma P, Guasch E, Nogué S, Ortiz JT, Sánchez M. Prevalencia, características clínicas y riesgo de infarto de miocardio en pacientes con dolor torácico y consumo de cocaína. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1028-34.
- 5 Sanjurjo E, Montori E, Nogué S, Sánchez M, Munné P. Urgencias por cocaína: un problema emergente. *Med Clin (Barc).* 2006;126:616-9.
- 6 Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. Inflammation in acute coronary syndromes: mechanisms and clinical implications. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:433-46.
- 7 Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Enjuanes-Grau C, Blanco-Palacios G, Angeles Pérez-Carrillo M de L, Burillo-Putze G. Estrés oxidativo y marcadores de inflamación en pacientes con síndrome coronario agudo consumidores de cocaína. *Med Clin (Barc).* 2010;134:152-5.
- 8 Burillo-Putze G, Hoffman RS, Dueñas-Laita A. Cocaína como posible factor de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:595-6.
- 9 Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Kaski JC. Inflammatory systemic biomarkers in setting acute coronary syndromes--effects of the diurnal variation. *Curr Drug Targets.* 2009;10:1001-8.
- 10 Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García-González MJ, Kaski JC. Diurnal variation of soluble CD40 ligand in patients with acute coronary syndrome. Soluble CD40 ligand and diurnal variation. *Thromb Res.* 2009;123:617-21.
- 11 Domínguez Rodríguez A, Abreu González P. Variaciones diurnas de los biomarcadores en la medicina cardiovascular: importancia clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:130-1.
- 12 Antoniadis C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:669-77.
- 13 Schönbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58:4-43.
- 14 Pacheco Rodríguez A, Lara Sánchez JJ. Fibrinólisis prehospitalaria en el enfermo con síndrome coronario agudo con elevación del STR. Historia y recomendaciones. *Emergencias.* 2009;21:441-50.
- 15 Hamilton BH, Hollander JE. Diagnóstico del síndrome coronario agudo en los servicios de urgencias: mejoras durante la primera década del siglo XXI. *Emergencias.* 2010;22:101-8.

## Soluble CD40 ligand in acute coronary syndrome in cocaine users

Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Enjuanes-Grau C, Juárez-Prera R, Arroyo-Ucar E, Burillo-Putze G

**Background and objectives:** The soluble CD40 ligand (sCD40L) expressed on platelets is released in the activation process. We analyzed the sCD40L serum concentration in cocaine users with acute coronary syndrome (ACS).

**Patients and methods:** Retrospective comparison of sCD40L serum concentration between 40 patients with ACS and a positive test for cocaine in urine and 40 ACS patients with a negative cocaine test.

**Results:** The mean (SD) sCD40L serum concentration in the patients with ACS and a negative cocaine test was lower (110 [41.1] pg/mL) than in patients who were not cocaine users (65.3 pg/mL) ( $P=.03$ ). In the multivariable analysis, after adjustment for age and coronary risk in these patients with ACS, a positive cocaine test remained associated with sCD40L concentration.

**Conclusions:** The sCD40L plays a part in the proinflammatory thrombotic process in cocaine users who develop ACS. [*Emergencias* 2011;23:104-107]

**Key words:** Cocaine. Inflammation. Unstable angina. Atherosclerosis.