

# Original

## Ultrasonografia cardíaca en individus adictes a l'heroïna intravenosa assintomàtics: evidència de lesions valvulars induïdes per l'addicció

G. Pons Lladó, F. Carreras, X. Borrás, J. Cadalfalch\*, M. Fuster\*, J. Guardia\*, M. Casas\*

### Introducció

Les complicacions infeccioses constitueixen la causa més freqüent de consulta mèdica entre els individus adictes a drogues per via parenteral (ADVP),<sup>1</sup> siguent una de les més serioses l'endocarditis infecciosa. Les característiques d'aquesta entitat clínica, que afecta preferentment a la vàlvula tricúspide, han estat prou estudiades desde que, al voltant dels anys setanta, varen apareixer les primeres descripcions de series llargues.<sup>2, 3</sup>

Departament de Cardiologia i (\*) Unitat de Toxicomanies.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Mentre que la majoria de malalts no drogadictes amb endocarditis presenten una anomalia cardíaca valvular prèvia, congènita o adquirida,<sup>4</sup> aquesta no sembla ser el cas entre els ADVP.<sup>5</sup> Aquest fet ha conduït a l'opinió generalitzada de que l'infecció es produeix, en aquests casos a sobre d'un endocardi normal. L'hipòtesi d'una anomalia prèvia de la vàlvula, induïda per la droga o altres substàncies insolubles acompanyants<sup>6</sup> ha estat escassament investigada: només hi han uns quants estudis ecocardiogràfics en pacients ADVP sense història d'endocarditis, demostrant bé absència d'alteracions aparents,<sup>7</sup> o bé cert engruïment valvular, particularment a nivell mitral.<sup>8</sup> Per altra banda, hi ha encara menys informació sobre potencial efectes adversos de l'addicció sobre estructures cardíques diferents de les valvulars.

En aquest estudi s'investiguen els efectes sobre el cor de l'addicció a drogues per via parenteral mitjançant ecocardiografia bidimensional (eco-2D) i examen Doppler de fluxes, sobre una sèrie d'individus adictes sense història prèvia d'endocarditis.

### Pacients i mètodes

#### Població en estudi

Va ser estudiada una sèrie de 17 individus amb història d'addicció a l'heroïna perllongada. Tots ells provenien d'una Unitat de Desintoxicació hospitalària. Amb l'objectiu d'eliminar els pacients amb possible episodi previ d'endocarditis es varen excloure 2 casos amb ingrés hospitalari anterior degut a procés infeccios, així com un altre que presentava signes eco i Doppler d'hipertensió arterial pulmonar severa, aparentment aïllada. El grup d'estudi final va constar, doncs, de 68 individus, 55 homes i 13 dones, d'edat entre 18-41 anys, mitja: 26 (+/-7). Tots ells referien història d'addicció desde 1 a 15 anys enrera, mitja: 5 ( $\pm 3,5$ ), en dosi entre 0,125 i 1 g diària o bé cada 2 dies. La majoria d'indi-

**TABLA I**  
**VARIABLES FISIOLÒGIQUES EN ELS GRUPS**  
**D'ESTUDI I CONTROL**

	Pacients	Control	p
N	68	41	
Edat	26(7)	24(7)	N.S.
Home/Dona	55/13	29/19	N.S.
SC (m <sup>2</sup> )	1,76(.2)	1,70(.2)	N.S.
Freqüència cardíaca	72(10)	74(9)	N.S.
PAM (mm Hg)	79,9(9)	83,9(8)	0,02

SC: superfície corporal; PAM; pressió arterial mitja;  
 N.S.: no significatiu.

vidus varen admetre l'ús ocasional d'altres substàncies, particularment cocaïna, per diverses vies. En molts casos hi havien hagut intents fracassats de deshabitació en el passat. En el moment de l'estudi, tots els malalts rebien medicació com a part del protocol de desintoxicació de la Unitat, consistent en propoxiphene i triazolam, o alprazolam, a diferents dosis. En 29 pacients (43 %) es detectaren anticossos contra el virus de l'immunodeficiència humana (VIH), encara que no hi havia hagut clínica de síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA) en cap cas. En tots els malats es va practicar un examen clínic complet, electrocardiograma i radiografia de tòrax que varen descartar una anomalia cardíaca preexistent.

### Grup control

A efectes de comparació es varen estudiar també 41 individus normals. En aquest grup hi havien 29 homes i 12 dones sedentaris, d'edat entre 15-43 anys, mitja: 24 (±7), sense signes clínics de cardiopatia, i que negaven l'ús de qualsevol tipus de droga il·legal.

No hi hagueren diferències estadísticament significatives entre les variables fisiològiques del grup d'estudi i dels controls, excepte per la pressió arterial, que resultava ser més baixa en els ADVP (Tabela I).

### Ecocardiografia i examen Doppler

Es va practicar un estudi en mode M, eco-2D i Doppler polsat i color complet amb un equip Aloka SSD-870 (Aloka Co., Tokio, Japan) que incorpora una sonda de 3,5 Mhz de freqüència d'emissió per a imatge i de 3 MHz per examen Doppler. De l'estudi eco en mode M i 2D es varen considerar els següents paràmetres: 1) *dimensions de les cavitats cardíques*, d'acord amb normes establertes;<sup>9</sup> 2) *fracció d'ejecció ventricular esquerra*, derivada dels diàmetres sistòlic i diastòlic del ventricle obtinguts per mode M,<sup>10</sup> una mesura senzilla de funció ventricular esquerra que s'ha mostrat raonablement acurada en casos sense anomalies segmentàries de motilitat ventricular,<sup>11</sup> com era el cas en la nostra sèrie; 3) *anomalies morfològiques valvulars*: la presència o no d'aquestes va ser avaluada subjectivament per l'explorador, encara que en tots els casos es requeria l'opinió d'un segon observador experimentat, independent del primer i, en cas de desacord, es tenia en compte finalment el criteri d'un tercer observador.

L'examen Doppler polsat i color es va practicar a nivell de les quatre vàlvules cardíques, considerant els següents punts: 1) presència o no de *regurgitacions valvulars* i la seva quantificació;<sup>12, 13</sup> 2) paràmetres Doppler de *funció diastòlica ventricular*: temps de deceleració de l'ona protodiastòlica del fluxe mitral i tricuspídi i relació entre velocitat màxima inicial i final del fluxe diastòlic (ratio E/A);<sup>14</sup> i 3) estimació indirecta de les *resistències arterials pulmonars* per mitjà del temps d'ascens del fluxe pulmonar.<sup>15</sup> Cada un d'aquests paràmetres era la mitja de, al menys 3 determinacions obtingudes en fase tele-espítoària.

### Estadística

Els resultats s'expressen com a valors mitjos (desviació estàndard). Es considerà significació estadística un valor de  $p < 0,05$ .

Per a comparar variables numèriques entre els dos grups es va aplicar el test-t de Student no pareat. Les proves de Chi-quadrat i el test exacte de Fisher s'aplicaren per a comparar variables no numèriques i variables ecocardiogràfiques.

## Resultats

No s'observaren diferències significatives entre el grup d'estudi i els controls en quan al tamany de les cavitats cardíques ni a la funció sistòlica ventricular esquerra (Tabla II).

Respecte a les anomalies morfològiques valvulars, es va observar una major prevalència en el grup d'estudi, 19/68 (28 %), que entre el grup control, 1/41 (2 %) ( $p < 0,001$ ) (Tabla III). Les anomalies observades es podien classificar en prolapses o bé engruiximents focals de les vàlvules, observant-se exclusivament a nivell mitral (Figura 1) o tricúspidi (Figura 2), sense alteracions aparents de les vàlvules aòrtica i pulmonar.

L'estudi Doppler va mostrar major prevalència de regurgitacions mitral, tricúspida i pulmonar en el grup d'estudi, respecte del control (Tabla IV). En cap dels dos grups es va detectar insuficiència aòrtica. No es va demostrar una prevalència més alta de regurgitacions per Doppler entre els pacients ADVP amb anomalies morfològiques valvulars que entre aquells amb vàlvules aparentment normals.

Les dades Doppler referides a funció ventricular diastòlica i resistències pulmonars es mostren a la Tabla V. Es varen trobar diferències significatives en quan al temps de deceleració mitral i tricúspidi, més llarg al grup d'estudi. No hi va haver diferències en el temps d'ascens del fluxe pulmonar.

Cap dels paràmetres anormals observats en el grup d'estudi: anomalies valvulars morfològiques, regurgitacions per Doppler i indicadors de funció diastòlica, va poder ser relacionat amb l'edat dels individus, el temps d'addicció ni la presència o no d'anticossos VIH.

**TABLA II**  
**MESURES ECOCARDIOGRÀFIQUES DE LES CAVITATS CARDÍAQUES**

	Pacients	Control	Unitats	p
DDVE	28(3)	28(3)	mm/m <sup>2</sup>	N.S.
DSVE	18(2)	18(2)	mm/m <sup>2</sup>	N.S.
GTIV	5(.7)	5(.7)	mm/m <sup>2</sup>	N.S.
GPPVE	5(.7)	5(.7)	mm/m <sup>2</sup>	N.S.
AE	18(2)	19(3)	mm/m <sup>2</sup>	N.S.
AO	17(2)	17(2)	mm/m <sup>2</sup>	N.S.
DVD	13(3)	12(2)	mm/m <sup>2</sup>	N.S.
FE	74(6)	75(6)	%	N.S.

DDVE: diàmetre diastòlic del ventricle esquerre; DSVE: diàmetre sistòlic del ventricle esquerre; GTIV: gruix del tabic interventricular; GPPVE: gruix de la paret posterior del ventricle esquerre; AE: diàmetre auricular esquerre; AO: aorta; DVD: diàmetre ventricular dret; FE: fracció d'ejecció.

**TABLA III**  
**ANOMALIES VALVULARS DETECTADES PER ECO-2D**

	Pacients	Control	p
Mitral	6/68	1/41	0,18
Prolapse	2	1	
Engruiximent	4	—	
Tricúspide	13/68	0/41	0,007
Prolapse	5	—	
Engruiximent	8	—	
Total	19/68	1/41	0,0009

**TABLA IV**  
**PREVALÈNCIA DE REGURGITACIONS VALVULARS DETECTADES I CUANTIFIQUES PER DOPPLER POLSAT I COLOR**

	Pacients	Control	p
Mitral	19/68	6/41	0,08
Lleugera	16	4	
Moderada	3	2	
Tricúspide	47/68	20/41	0,02
Lleugera	36	19	
Moderada	11	1	
Pulmonar	27/68	9/41	0,04

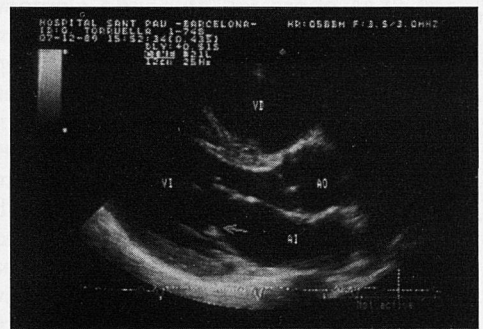
## Discussió

Els resultats d'aquest estudi demostren que l'addicció perllongada a l'heroïna per via intravenosa pot induir la presència

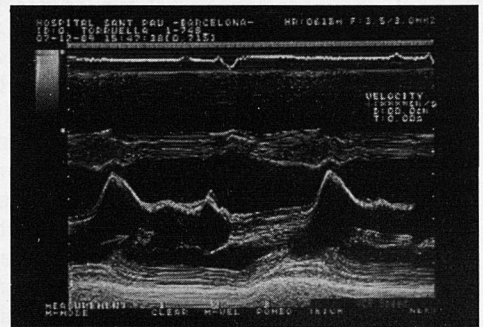
**TABLA V**  
**ESTIMACIÓ DE LA FUNCIÓ DIASTÒLICA VENTRICULAR ESQUERRA I DE L'ESTAT DE LES RESISTÈNCIES ARTERIALS PULMONARS PER DOPPLER POLSAT**

	Pacients	Control	Unitats	p
Mitral				
Temps deccel.	183(45)	156(28)	mseg	0,0001
Ratio E/A	1,8(.5)	1,8(.6)		N.S.
Triscúspide				
Temps deccel.	179(70)	157(29)	mseg	0,027
Ratio E/A	1,7(.4)	1,8(.6)		N.S.
Pulmonar				
Temps accel.	128(18)	134(21)	mseg	N.S.

d'anomalies morfològiques cardíques demostrables per ecocardiografia, a pesar de que el pacient no presenti signes ni símptomes de cardiopatia. Es poden considerar dos tipus de lesions: una d'elles es presenta com a un engruiximent focal de petit tamany a nivell de les vàlvules mitral (Figura 1) o tricuspídea, que difereix d'una veritable vegetació valvular en l'absència d'un patró ecogènec distintiu i de moviments d'inèrcia independents dels de la pròpia vàlvula, a l'estudi ecocardiogràfic en temps real.<sup>16</sup> Una segona troballa significativa es l'alta freqüència de prolapse valvular, particularment tricúspidi (Figura 2), amb una incidència al grup d'estudi (7,3 %) clarament superior a la dels normals (0 %), així com a les xifres comunicades en altres sèries per a grups de població normal: 0, 1-5,5 %.<sup>17</sup> Una interpretació temptadora per a la primera d'aquestes lesions (engruiximent valvular focal) es que representa el procés d'aposisió d'agregats fibrino-plaquetars que segueix a la inoculació endocàrdica de partícules i que es suposa constitueix la base de l'endocarditis infecciosa.<sup>6</sup> Més intrigadora resulta, per altra banda, la possible relació causal entre l'adicció i el prolapse valvular. No obstant, considerant que la base histològica del prolapse es la pèrdua del suport colàgen de l'estructura valvular,<sup>17</sup> es pot especular que aquesta sigui una forma alternativa de lesió per la pròpia droga o alguna de les substàncies insolubles amb les que es injectada.<sup>5, 6</sup> Encara que es coneguda la freqüent pre-



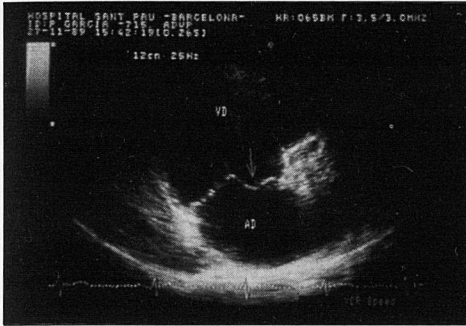
A



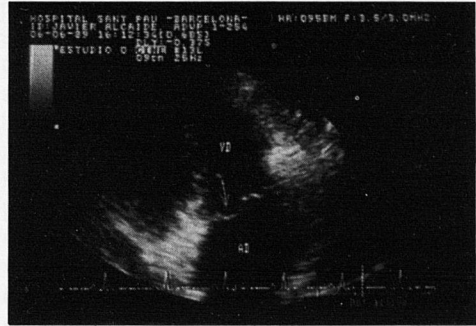
B

**Figura 1**  
**A:** Plànol parasternal de les cavitats cardíques esquerreres, mostrant un engruiximent focal localitzat a nivell de la vora lliure de la vàlvula mitral posterior (fletxa). **B:** L'examen en mode M derivat mostra amb més detall la mateixa lesió (fletxa). AI: aurícula esquerra; Ao: aorta; VD: ventricle dret; VI: ventricle esquerre.

sència de regurgitació valvular per Doppler en individus normals, especialment els més joves,<sup>18</sup> i així es va confirmar en el grup control del nostre estudi (Tabla IV),



A



B

Figura 2

Plànol parasternal de les cavitats cardíaques dretes, mostrant un prolapse valvular tricúspidi en dos malalts, afectant, en un cas, a la valva anterior (A) i, en un altre, a la posterior (B). AD: aurícula dreta; VD: aurícula dreta; VD: ventricle dret.

en els pacients ADVP vàrem observar una prevalència més alta. La presència de regurgitació, per altra banda, no estava limitada a aquells pacients amb les anomalies valvulars ecocardiogràfiques comentades abans. Aquesta major prevalència de regurgitació entre els ADVP reforça la idea de l'afectació valvular induïda per l'adicció, podent-se interpretar com a lesió valvular prou subtil com per a ser evidenciable ecocardiogràficament, però que donaria lloc a una regurgitació lleugera per Doppler, excedint el que seria la prevalència normal d'aquesta troballa. La manca de sospita clínica de valvulopatia en l'examen previ dels pacients en estudi no ha de sorprendre, donat que les regurgitacions varen ser catalogades per Doppler, en tot cas, com a lleugeres o moderades, i es sap<sup>12, 19</sup> que aquests graus de lesió poden passar fàcilment desapercebuts en un examen clínic de rutina.

Hi ha, en el moment actual, evidència suficient de que les alteracions de la relaxació ventricular induïxen canvis en el perfil de fluxes Doppler mitral i tricúspidi.<sup>20</sup> En el nostre estudi es varen observar diferències significatives en alguns d'aquests paràmetres (Tabla V), encara que es precisa una consideració abans de concloure que existeix una afectació de la relaxació ventricular en aquests malalts. Efectivament, s'ha demostrat<sup>21</sup> que una reducció en la precàrrega cardíaca induïx

canvis molt similars als observats en el nostre grup d'estudi: augment del temps de deceleració mitral i tricúspidi. Donat que els nostres malalts estaven sota medicació amb propoxifene i benzodiazepines, substàncies, ambdues, que redueixen les resistències arterials i venoses<sup>22, 23</sup> i, de fet, hi havia una significativa reducció de la tensió arterial en el grup d'adictes (Tabla I), la mencionada anomalia dels paràmetres Doppler pot fàcilment ser deguda a aquest fet. Per altra banda, no s'observaren diferències entre els dos grups en quan a l'estimació de resistències pulmonars (Tabla V).

Adicionalment, la detecció d'anticossos VIH no es va poder relacionar amb la presència de les mencionades anomalies, lo qual va d'acord amb comunicacions prèvies en que no es detecten troballes anormals per ecocardiografia en individus asintomàtics amb infecció pel VIH.<sup>24</sup> En conclusió, els resultats del nostre estudi mostren una prevalència significativament elevada d'anomalies valvulars mitrals i tricuspídees, detectables per ecocardiografia i Doppler, en individus amb història de més d'un any d'adicció a l'heroïna per via endovenosa, asintomàtics. Resulta temptador pensar que aquestes lesions constitueixen la base orgànica per a una futura endocarditis infecciosa. Cal destacar, a l'hora, que no s'observen signes d'afectació d'altres estructures cardíaca-

ques ni de la funció sistòlica i diastòlica, atribuïbles a la drogadicció.

## Agraïments

A la Srta. Montserrat Ros, infermera de la Unitat de Toxicomanies, pel seu suport tècnic i secretarial en la realització de l'estudi.

## Bibliografia

1. Blank RR, Ream NW, Deleese JS. Infectious complications of illicit drug use. *Int. J. Addict.* 1984; 19: 221-232.
2. Garvey GJ, Neu HC. Infective endocarditis — an evolving disease: review of endocarditis at Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1973. *Medicine (Baltimore).* 1978; 57: 105-127.
3. Andy JJ, Sheikh MU, Ali N et al. Echocardiographic observations in opiate addicts with active infective endocarditis. *Am. J. Cardiol.* 1977; 40: 17-23.
4. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo. Clin. Proc.* 1987; 62: 22-34.
5. Stimmel B, Dack S. Infective endocarditis in narcotic addicts. In: Rahimtoola SH, ed. *Infective endocarditis.* New York: Grune & Stratton; 1978; 195-209.
6. Sheagren JN. Endocarditis complicating parenteral drug abuse. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current clinical topics in infectious disease.* New York: McGraw-Hill; 1981; 211-233.
7. Siegel RJ, Guze PA, Beland K et al. Two-dimensional echocardiographic findings in drug addicts. *J. Cardiovasc. Ultrasonography.* 1982; 1: 133-134.
8. Eichacker PQ, Miller K, Robbins M, Terrible B, Strom J, Keefe D. Echocardiographic evaluation of heart valves in IV drug abusers without a previous history of endocarditis (Abstract). *Clin. Res.* 1984; 32: 670 A.
9. Report of the ISFC/WHO Task Force on recommendations for standardization of measurements from M-mode echocardiograms. *Circulation.* 1984; 69: 854A-857A.
10. Pombo JF, Troy BL, Russel RO. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation.* 1971; 43: 480-490.
11. Amico AF, Lichtenberg GS, Reiser Sa, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am. Heart J.* 1989; 118: 1259-1265.
12. Pons-Lladó G, Carreras-Costa F, Ballester-Rodés M, Augé-Sanpera JM, Crexells-Figueras C, Oriol-Palou A. Pulsed Doppler patterns of left atrial flow in mitral regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 806-810.
13. Carreras F, Borrás X, Augé JM, Pons-Lladó G. Pulsed Doppler assessment of tricuspid regurgitation: usefulness of regurgitant signal patterns for estimation of severity. *Angiology.* 1988; 40: 788-794.
14. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 426-440.
15. Martín-Durán R, Larman M, Trugeda A et al. Comparison of Doppler determined elevated pulmonary arterial pressure to that measured at cardiac catheterization. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 859-863.
16. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, Otto CM. Infective endocarditis, 1983-1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 1227-133.
17. Raichlen JS, Brest AN. Tricuspid valve prolapse. *Cardiovasc Clin.* 1987; 17: 97-109.
18. Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation.* 1988; 78: 840-847.
19. Kinney EL. Causes of false-negative auscultation of regurgitant lesions: a Doppler echocardiographic study of 294 patients. *J. Gen. Intern. Med.* 1988; 3: 429-434.
20. Spirito P, Maron BJ. Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic function. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109: 122-126.
21. Choong CY, Hermann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 800-808.
22. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* 7th ed. New York: Macmillan; 1985: 491-531.
23. Harvey SC. Hypnotics and sedatives. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* 7th ed. New York: Macmillan; 1985: 339-371.
24. Himelman RB, Chung WS, Chernoff DN, Shiller NB, Hollander H. Cardiac manifestations of human immunodeficiency virus infection: a two-dimensional echocardiographic study. *J. Am. Col. Cardiol.* 1989; 13: 1030-1036.