

ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA ASOCIADA A MARIHUANA

PABLO YOUNG, SABRINA VADALA, BÁRBARA C. FINN, SONIA PANKL,
AGUSTÍN MONTES ONGANÍA, JULIO E. BRUETMAN

Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Resumen La arteriopatía por marihuana debe ser considerada en pacientes jóvenes con arteriopatía periférica sin factores de riesgo para aterosclerosis. Se ha descrito por primera vez en 1960 y existen más de 100 casos en la literatura. Si bien se tiende a considerar como una entidad independiente de la tromboangiitis obliterante o enfermedad de Leo Buerger, debido a los hallazgos la consideramos dentro del espectro de esta última. Presentamos dos casos de pacientes jóvenes con enfermedad vascular periférica asociada al consumo de marihuana, luego de excluir otras enfermedades. El tratamiento es el cese del consumo. Es indispensable valorar el uso de drogas en pacientes jóvenes que se presentan con arteriopatía periférica.

Palabras clave: vasculitis, arteriopatía periférica, isquemia crónica, enfermedad de Buerger, marihuana

Abstract *Marijuana-associated peripheral arteriopathy.* The marijuana arteriopathy should be considered in young patients with peripheral arterial disease with no risk factors for atherosclerosis. It was described for the first time in 1960 and since then there have been about 100 cases published in the literature. Although it tends to be considered as an independent entity of *thromboangiitis obliterans* or Leo Buerger's disease, in the light of the last findings it is possible to consider it within the spectrum of the latter. We present two cases of young patients with peripheral vascular disease associated with marijuana use where other associated illnesses had been excluded and where the mainstay of treatment has been the cessation of marijuana consumption. It is essential to assess drug use in young patients presenting with peripheral arterial disease.

Key words: vasculitis, peripheral arterial disease, chronic ischemia, Buerger's disease, marijuana

La marihuana es la sustancia ilícita más consumida a nivel mundial. El componente principal del cannabis sativa (marihuana) es el delta 9 tetrahidrocannabinol (D9-THC). Sola, en pipa o cigarrillos, se combina a veces con otras drogas como cocaína y/o tabaco, con el que comparte varios componentes tóxicos. Su abuso ocasiona problemas graves de salud tanto psiquiátricos, respiratorios como cardiovasculares^{1, 2}. Dado que el cannabis es percibido como inofensivo por el público en general y la legalización de su uso está en debate, los datos acerca de su peligro deben ser ampliamente difundidos. La arteriopatía por marihuana fue descrita por primera vez en 1960 y desde ese momento se han publicado alrededor de 100 casos en la literatura³⁻¹¹. Se presentan dos casos clínicos de arteriopatía por marihuana internados en el Hospital Británico de Buenos Aires.

Caso clínico 1

Varón de 32 años, fumador de marihuana de larga data (3 cigarrillos día), consumo de cocaína hasta 5 años previos a la consulta. Nunca consumió tabaco. Ingresó tras varias consultas en distintos centros por claudicación progresiva en la marcha con dolor en reposo, con necrosis del primer dedo del pie derecho. Al examen físico su presión arterial era de 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 70 latidos por minuto y ausencia de pulso pedio y tibial posterior en ambos miembros inferiores, asociado a frialdad y livideces, con el primer dedo del pie derecho necrótico, úlcera plantar en su extremo distal y pequeña lesión en el segundo dedo. El índice tobillo-brazo fue de 0.5. Se realizó ecografía Doppler venoso, sin particularidades, y arterial que mostró flujo monofásico infrapatelar bilateral. Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron normales. El análisis toxicológico en orina fue positivo para marihuana, y negativo para otro tipo de sustancias. Se solicitó serología para HIV, factor reumatoideo, factor antinúcleo (FAN), anticuerpos contra citoplasma del neutrófilo (ANCA) y crioglobulinas, que fueron negativos. Se realizó ecocardiograma Doppler color que resultó normal y estudios de trombofilia que fueron negativos. Se discontinuó el consumo de marihuana. Se realizó arteriografía que evidenció disminución de arteria poplítea bilateral, tronco tibioperoneo y tibial anterior ocluido bilateralmente, por circulación colateral se rellenaba parte del arco plantar del lado izquierdo, del lado derecho no se visualizó.

Fue considerado para la cirugía vascular, descartándose la posibilidad de tratamiento quirúrgico. Se

Recibido: 2-IX-2018

Aceptado: 10-XII-2018

Dirección postal: Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
e-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

inició tratamiento con aspirina 100 mg, cilostazol 200 mg, nifedipina 30 mg y enalapril 20 mg. Evolucionó con gangrena húmeda del primer dedo del pie derecho por estafilococo coagulasa negativo, e inició tratamiento con clindamicina. Requirió amputación parcial de ese dedo. Presentó progresión del área isquémica pese al tratamiento vasodilatador a dosis máxima y cese del consumo de marihuana, por lo que se indicó tratamiento con bosentan, 62.5 mg cada 12 horas, con respuesta favorable. A los seis meses de seguimiento no recuperó sus pulsos, pero no presentó frialdad de extremidades, con cicatrización de herida quirúrgica con lecho vital y buen relleno capilar. Se realizó descenso progresivo de vasodilatadores hasta suspenderlos. Al año y medio de seguimiento se encuentra clínicamente estable, sin consumir marihuana, sin requerimiento de medicación, trabajando y realizando actividad física con buena tolerancia.

Caso clínico 2

Varón de 33 años de edad con antecedentes actuales de obesidad e hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 10 mg, ex tabaquista (dejó hace cinco años) pero con consumo pesado (10 cigarrillos por día desde cuatro años atrás) de marihuana. Consultó por dolor en región gemelar derecha de seis meses de evolución, incrementándose en el último tiempo aun en reposo. Al examen físico su presión arterial era de 120/60 mmHg, frecuencia cardiaca de 80 latidos por minuto y ausencia de pulso pedio derecho, relleno capilar disminuido con temperatura y color normal del pie. El índice tobillo-brazo fue de 0.6. El resto de examen, sin particularidades. Los análisis fueron normales e incluyeron eritrosedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR), FAN, complemento, factor reumatoideo, ANCA y HIV. Los estudios de trombofilia fueron negativos. El toxicológico fue positivo para marihuana y negativo por otras sustancias. El electrocardiograma, la radiografía de tórax y un ecocardiograma transesofágico fueron normales. Se realizó una ecografía Doppler arterial que, al igual que el cateterismo, mostró aorta abdominal y arterias de miembro inferior izquierdo normales, pero en tercio distal de arteria poplítea derecha se observó una imagen de aspecto trombótico sin compromiso significativo de la luz, pared vascular sin irregularidades, tronco tibioperoneo ocluido, con imagen de trombo en su interior, arteria tibial anterior ocluida en origen. A nivel de la pierna y por circulación colateral se visualizaba la arteria peronea en su tercio medio, que era de fino calibre y llegaba al tobillo. Por circulación colateral se formaba parte del arco plantar. Salvo las imágenes trombóticas, la pared arterial no se vio enferma. Se suspendió el consumo de marihuana e inició tratamiento con nifedipina 20 mg y acenocumarol hasta lograr una Relación Normalizada Internacional de 2.4, egresando al séptimo día. Se suspendió la anticoagulación a los tres meses continuando con la nifedipina. En el control un año después, debido a claudicación intermitente a 200 metros, se realizó nueva arteriografía que se informó similar a la previa salvo por arteria poplítea derecha ocluida en tercio proximal, lo que se interpretó como progresión. A la nifedipina, y el ácido acetil salicílico se le sumó cilostazol 100 mg/día y régimen para disminución de peso más ejercicio regular. A los 6 meses del cateterismo deambula 400 metros. No consumió más marihuana, encontrándose en rehabilitación de su adicción.

Discusión

Las comunicaciones sobre la tasa de complicaciones cardiovasculares asociadas al uso de cannabis fueron incrementando a lo largo de los años (1.1% en 2006, y 3.6% en 2010), las principales complicaciones son síndrome coronario agudo, arteriopatía periférica y accidentes cerebrovasculares de territorio posterior; los eventos son graves, con una tasa de mortalidad de más del 25%^{2, 12}.

Hemos encontrado en la literatura descripciones de 99 casos con arteriopatía por marihuana; 91% de ellos varones, con edad promedio de 28 años. El 22% tuvo fenómeno de Raynaud, y 23% trombosis venosa. Veintitrés (22.7%) tuvieron compromiso de miembros superiores, y 97 (96.03%) de miembros inferiores. Al tiempo del diagnóstico, la mayoría presentó isquemia arterial crítica de miembros inferiores o superiores (estadio III o IV de la clasificación de Leriche) después de varios meses de claudicación. Se observó ausencia de pulsos tempranamente en el 100%. Las imágenes de miembros inferiores revelan oclusión arterial distal en el 97%, dicha obstrucción tiene características similares a la tromboangiitis obliterante (TAO) o enfermedad de Leo Buerger. Treinta y un pacientes (30%) también tenían lesiones proximales, y solo once (12%) compromiso unilateral (como nuestro segundo paciente). Todos consumían marihuana de manera pesada o intensiva (> 1 cigarrillo día). Solo tres habían suspendido el tabaco 5 años antes del comienzo de los síntomas (como nuestro segundo caso, el primero nunca había fumado tabaco), y 13 admitieron usar otras drogas concomitantemente tales como éxtasis, cocaína, heroína, o anfetaminas. Dieciséis tuvieron factores protrombóticos. Dos eran diabéticos, 10 tuvieron dislipemia, y dos hipertensión. Las recaídas vasculares siempre estuvieron relacionadas al consumo de marihuana, y las remisiones se asociaron a su suspensión (aun sin la suspensión del tabaco). La arteriopatía por marihuana tiene mal pronóstico si no se suspende su consumo, ya que 56 pacientes (58%) requirieron algún tipo de amputación⁴⁻¹¹.

La etiología de la TAO no es conocida. Existe fuerte asociación con el hábito tabáquico. Nuestros pacientes cumplieron 4 de los 5 criterios (de Shionoya) diagnósticos de TAO, como el antecedente de tabaquismo, edad menor a 50 años, isquemia u obstrucción infrapoplítea, tromboflebitis superficial migratoria o compromiso de extremidades superiores, y ausencia de factores de riesgo ateroscleróticos^{13, 14}.

Si bien la arteriopatía por marihuana con respecto a la TAO se observa en pacientes más jóvenes, suele comprometer con mayor frecuencia miembros superiores y tiene menos circulación colateral; creemos que no existe evidencia para decir que son entidades separadas, más bien parece ser la marihuana una nueva causa de TAO. Está demostrado que el cannabis es un potenciador de la fisiopatología de la TAO en pacientes con consumo con-

comitante de tabaco¹³. Por ello los criterios diagnósticos de arteriopatía por marihuana serían los mismos que para la TAO (pudiendo coexistir el antecedente de tabaquismo) sumado al antecedente de uso de marihuana.

El único hallazgo observable en el laboratorio es hipocolesterolemia debida a que el cannabis produce inhibición de la 3 hidroximetilglutaril coenzima A reductasa¹⁰.

La patogénesis de la arteriopatía por marihuana es compleja, el D9-THC tiene efecto vasoconstrictor probado que es mediado en parte por una acción símil tiramina sobre las terminaciones adrenérgicas. La contaminación del tabaco y del cannabis con arsénico podría jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad vascular. Este metal inhibe el factor de crecimiento vascular endotelial induciendo apoptosis de la célula endotelial, lo que está relacionado con inflamación arterial y trombosis. Esta teoría podría explicar la disminución de la prevalencia de TAO con el refinamiento del tabaco. Además, está claramente demostrado el efecto tóxico sinérgico del tabaco más la marihuana. Finalmente se ha especulado que la mutación de tres genes (stromolysin 1 5A/6A, eNOS T786C, MTHFR C677T A1298C) podría disminuir el óxido nítrico y los vasodilatadores derivados del endotelio promoviendo a su vez un estado protrombótico^{4, 5, 10, 15}.

Se contemplan dentro de los diagnósticos diferenciales entidades que provocan cuadros similares a TAO, como las vasculitis primarias y secundarias, enfermedades que simulan vasculitis, cuadros de aterosclerosis prematura asociada o no a factores de riesgo cardiovasculares, enfermedad cardioembólica, hiperviscosidad, trombofilias, enfermedades del tejido conectivo, ergotismo y otras drogas como éxtasis, cocaína, anfetaminas, heroína, y LSD⁴⁻¹⁰.

Los hallazgos histopatológicos en casos de TAO, vasculitis inducida por anfetaminas, cocaína y arteriopatía por marihuana revelan infiltrados inflamatorios de la media y adventicia con la lámina elástica interna intacta, y formación de trombos intraluminales en los "grandes vasos". Esto sugiere un rol fisiopatológico de la microcirculación o *vasa vasorum*¹⁰.

La medida más importante de tratamiento es la suspensión inmediata y definitiva de la marihuana y tabaco. La anticoagulación y los vasodilatadores (bloqueantes de canales de calcio y bloqueantes alfa 1, bosentan, análogos de prostaciclina como iloprost) se pueden usar en la fase aguda, seguidos de antiagregantes plaquetarios (ácido acetil salicílico y cilostazol), vasodilatadores por vía oral y rehabilitación. El uso de iloprost ha mostrado mejorar la isquemia y disminuir el riesgo de amputación comparado con el uso de aspirina sola, reservándose

este tratamiento cuando existen úlceras isquémicas. La intervención percutánea se extrapola de la TAO y tiene un rol en el salvataje desesperado del miembro, pero los resultados a largo plazo no son claros^{4-11, 16}.

Nuestro informe, sumado a una serie de registros observacionales, nos debe alertar acerca del uso de cannabis como gatillo de eventos cardiovasculares. Probablemente ensayos futuros de mayores dimensiones permitan conocer más acerca de esta asociación.

Conflictos de interés: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998; 342: 1611-6.
- Franz CA, Frishman WH. Marijuana use and cardiovascular disease (Review). *Cardiol Rev* 2016; 24: 158-62.
- Sterne J, Ducastaing C. Arteritis caused by *Cannabis indica*. *Rev Atheroscler* 1960; 53: 143-7.
- Cazalets C, Laurat E, Cador B, et al. Cannabis arteritis: four new cases. *Rev Med Interne* 2003; 24: 127-30.
- Peyrot I, Garsaud AM, Saint-Cyr I, Quitman O, Sanchez B, Quist D. Cannabis arteritis: a new case report and a review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 388-91.
- Schneider HJ, Jha S, Burnand KG. Progressive arteritis associated with cannabis use. *Eur J Endovasc Surg* 1999; 18: 366-7.
- Disdier P, Granel B, Serratrice J, et al. Cannabis arteritis revisited ten new case reports. *Angiology* 2001; 52: 1-5.
- Grotenhermen F. Cannabis-associated arteritis. *Vasa* 2010; 39: 43-53.
- Nöel B. Regarding "cannabis arteritis revisited--ten new case reports". *Angiology* 2001; 52: 505-6.
- Desbois AC, Cacoub P. Cannabis associated arterial disease (Review). *Ann Vasc Surg* 2013; 27: 996-1005.
- Santos RP, Resende CI, Vieira AP, Brito C. Cannabis arteritis: ever more important to consider. *BMJ Case Rep* 2017; March 13, 2017. pii: bcr2016219111.
- Jouanous E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000638.
- Martin-Blondel G, Koskas F, Cacoub P, Sène D. Is thromboangiitis obliterans presentation influenced by cannabis addiction? *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 469-73.
- Klein-Weigel PF, Richter JG. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vasa* 2014; 43: 337-46.
- Glueck CJ, Haque M, Winarska M, et al. Stromolysin-1 5A/6A and eNOS T-786C polymorphisms, MTHFR C677T and A1298C mutations, and cigarette-cannabis smoking: a pilot, hypothesis-generating study of gene-environment pathophysiological associations with Buerger's disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 427-39.
- Galyfos G, Kerasidis S, Kastrisios G, et al. Conservative treatment of patients with thromboangiitis obliterans or cannabis-associated arteritis presenting with critical lower limb ischaemia. *Vasa* 2017; 46: 471-5.