

**ESTUDIO DE PULMONES DE RATAS CON ADMINISTRACION DE EXTRACTO
DE COCA Y DROGAS ESTIMULANTES DE LA RESPIRACION**

Sajith Casablanca Patroni y Jaime Rios Dalenz

**Departamento de Patología, Facultad de Medicina,
Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia**

RESUMEN. Se hizo un estudio en pulmones de ratas Sprague Dawley bajo administración de un extracto de coca con dimetil sulfóxido (DMSO), DMSO puro, almitrina y, como controles, ratas ooforectomizadas. Los pulmones de las ratas con extracto de hojas de coca y DMSO muestran, como hallazgo predominante, hemorragia intra-alveolar aguda mientras que aquellos de ratas con solo DMSO y almitrina tienen más infiltrado mononuclear intersticial que sugiere, de acuerdo con otros estudios, una reacción de hipersensibilidad. En el grupo de ratas ooforectomizadas todos estos hallazgos fueron escasos y de grado leve. Un hallazgo universal en los pulmones de estas ratas fue el engrosamiento de la pared arteriolar que parece ser una reacción a la hipoxia de la altura como se observó en otros roedores en este mismo ambiente.

SUMMARY. A study was done in lungs of Sprague Dawley rats that were administered an extract of coca leaves with dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent, pure DMSO, almitrine and as control, oophorectomized rats. The lungs of the rats with extract of coca leaves and DMSO exhibit acute intralveolar hemorrhage as a predominant finding while those of rats with pure DMSO and almitrine had more interstitial mononuclear infiltrate that suggests, according to other studies, a hypersensitivity reaction. In the group of oophorectomized rats all of these findings were scarce and mild. A universal finding in the lungs of these rats were a thickened arteriolar wall that seems to be a reactive to high altitude hypoxia as seen in other rodents in the same environment.

INTRODUCCION

La utilización de la cocaína por drogadictos se ha asociado con complicaciones pulmonares. Un estudio reciente de necropsias de individuos que consumían cocaína y en los cuales se tomaron cortes de pulmón, mostró hemorragia aguda pulmonar en más de la mitad de los casos así como signos de hemorragia crónica, neumonitis o fibrosis intersticial, congestión y edema intralveolar en forma significativa (1). La hemorragia alveolar en los adictos a la cocaína ha sido atribuida, en otros estudios publicados a fines de la década de los ochenta, a vasoconstricción vascular pulmonar con daños isquémico de la pared capilar en los sujetos que inhalaban la droga; sin embargo, otros atribuyen a una acción directa de la cocaína al endotelio capilar (2,3).

En un trabajo en progreso con ratas, en el Instituto Boliviano de Biología de la Altura (IIBA), con la finalidad de estudiar la acción de ciertas hormonas y drogas como la almitrina (4,5) sobre la ventilación pulmonar y su efecto sobre los quimiorreceptores, así como la administración de extracto de hoja de coca, se obtuvieron los pulmones de estos animales necropsiados que serán objeto del presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se sacrificaron ratas Sprague Dawley nacidas en tercera generación en La Paz (3.600 m), mediante exanguinación, previa administración de pentobarbital, en las cuales se obtuvieron los pesos y el hematocrito, antes de ser sacrificadas. Estas ratas vivieron en jaulas con aserrín en el piso

En cada una de las ratas se aislaron los pulmones, siguiendo una numeración convencional, poco después de su deceso, que fueron fijados en formal bufferizados al 10%. Todo el lote se dividió en los siguientes grupos:

1. Diecinueve ratas machos de 2 meses y 13 días, en las cuales se inyectó por vía subcutánea, un mes antes de ser sacrificadas, extracto de hojas de coca (MK) en una cantidad equivalente al masticado de 50 g. de hoja de coca, como para un hombre de 60 Kg. y dimetil sulfóxido (DMSO) como solvente en una cantidad de 1.9 microlitros.
2. Doce ratas machos de 2 meses y 5 días de edad, en las que se administró por vía subcutánea, un mes antes, solamente DMSO en igual cantidad que en el grupo anterior.

Casablanca S. y Rios-Dalenz J.

3. Diecinueve ratas machos de aproximadamente 3 meses de edad que recibieron almitrina (MA) 1mg/Kg. por el lapso de 1 mes y 19 días.
4. Siete ratas hembra de 1 mes de edad, que fueron ooforectomizadas, para grupo de control.

En todos los grupos se tomaron muestras, previo examen macroscópico de los pulmones, para estudio microscópico. En los cortes histológicos se buscaron las siguientes lesiones: hemorragia, congestión, infiltrado leucocitario intersticial en los tabiques interalveolares, edema, microgranulomas, hemosiderina y además

CUADRO 1.- GRUPO DE RATAS CON EXTRACTO DE COCA Y DMSO

# Ratas	LESIONES MACROSC	LESIONES MICROSC.			
		Hemorrag.	Congest.	Infil. Leucoc.	Edema
MK. 1	Manchas hemorrag.	3+	3+	-	-
MK. 2	Peteq. dispersas	2+	2+	-	-
MK. 3	Peteq. aisladas	1+	3+	2+	-
MK. 4	Manchas hemorrag.	3+	2+	-	-
MK. 5	Manchas y peteq.	3+	2+	-	1+
MK. 6	Manchas y peteq.	2+	2+	-	-
MK. 8	Aspecto normal	-	1+	-	-
MK. 9	Manchas hemorrag.	3+	2+	-	-
MK. 11	Manchas hemorrag.	3+	3+	-	-
MK. 13	Peteq. aislads	1+	1+	-	-
MK. 14	Manchas y peteq.	2+	2+	-	-
MK. 15	Manchas y peteq.	4+	3+	-	-
MK. 16	Peteq. aisladas	1+	2+	1+	-
MK. 17	Manchas y peteq.	2+	2+	-	-
MK. 18	Peteq. aisladas	1+	2+	1+	-
MK. 19	Manchas y peteq.	3+	2+	-	-
MK. 21	Manchas y peteq.	3+	2+	-	-
MK. 23	Manchas y peteq.	1+	2+	-	-
MK. 23	Manchas y peteq.	2+	2+	-	-

posibles alteraciones de los vasos sanguíneos especialmente en las arteriolas. En todas estas lesiones se graduó la extensión y severidad de las mismas de 1+ a 4+.

RESULTADOS

En el grupo de ratas con extracto de coca y DMSO se observó hemorragia aguda intra-alveolar de grado moderado a severo en todos los casos, excepto en uno, conforme el cuadro 1 (Fig. 1).

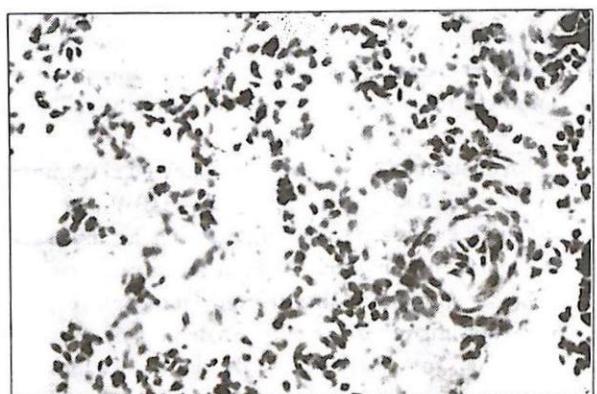


Fig. 1: Zona de hemorragia intraluminal y arteriola de paredes engrosadas (H y E, 400 X).

PULMONES DE RATAS Y EXTRACTO DE COCA

Así mismo, se vió congestión vascular de grado moderado en todos ellos, infiltrado leucocitario mononuclear y focal se encontró tan solo en 3 casos y fue de grado leve. En un caso, además, se vio edema intralveolar focal. Infiltrado perivenular de neutrofílos y eosinófilos se observó en dos casos (Fig. 2).

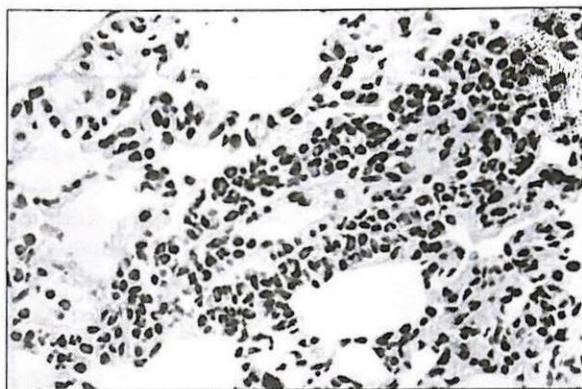


Fig. 2: Vénula rodeada por leucocitos polinucleares que invaden su pared (H y E. 400 X).

En el grupo 2 de ratas con DMSO, la hemorragia solo estuvo presente en 3 casos bajo la forma de petequias que no tuvieron mayor significado en cuanto

a su extensión. En un solo caso se observaron manchas hemorragicas, correspondiendo a una hemorragia de grado moderado. La congestión estaba presente en todos los casos siendo en su mayoría de grado moderado. Infiltrado leucocitario mononuclear, de tipo focal y segmentario, se observó en casi todos los casos siendo de grado leve a moderado y generalmente asociado a acúmulos linfoides peribronquiolares (Fig. 3). En un caso hubo, además un grupo de histiocitos xantomatosos (cuadro 2).

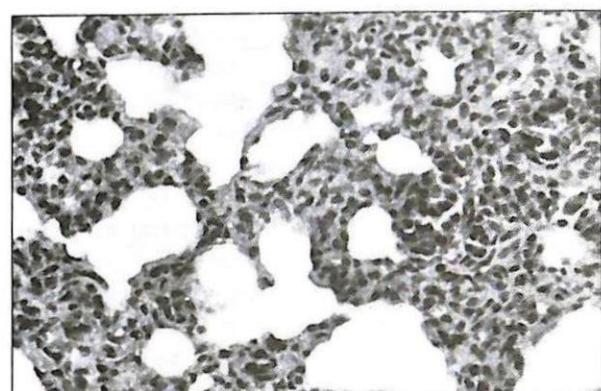


Fig. 3: Infiltrado inflamatorio mononuclear en tabiques interalveolares (H y E. 400 X).

CUADRO 2.- GRUPOS DE RATAS CON DMSO

# Ratas	LESIONES MACROSC	LESIONES MICROSC.			
		Hemorrag.	Congest.	Infil. Leucoc.	Edema
DMSO 1	Congest. difusa	1+	3+	2+	-
DMSO 2	Congest. y peteq.	-	1+	2+	-
DMSO 3	Congst. difusa	-	2+	1+	-
DMSO 5	Congest. difusa	-	2+	1+	-
DMSO 6	Congest. focal	-	1+	2+	-
DMSO 8	Congest. y peteq.	1+	3+	1+	-
DMSO 9	Congest. difusa	-	2+	1+	-
DMSO 10	Congest. focal	-	1+	-	-
DMSO 11	Peteq. aisladas	-	2+	-	-
DMSO 12	Manchas hemorrag.	2+	1+	-	-
DMSO 13	Congest focal	-	1+	-	-

En el grupo de ratas con almitrina se observó hemorragia intra-alveolar aguda en una tercera parte de los casos, predominando las lesiones petequiales.

Congestión vascular se observó en todos los casos y fue de grado moderado. Infiltrado leucocitario mononuclear de grado moderado a severo, se observó

Casablanca S. y Rios-Dalenz J.

en la mitad de los casos, en muchos de los cuales se asoció a acúmulos linfoides peribronquiolares. Cuerpos

basofílicos, como calcificaciones nodulares, se identificaron en dos casos a nivel intersticial (cuadro 3).

CUADRO 3.- GRUPO DE RATAS CON ALMITRINA

# Ratas	LESIONES MACROSC	LESIONES MICROSC.			
		Hemorrag.	Congest.	Infil. Leucoc.	Edema
MA	1 Manchas hemorrag.	2+	1+	-	-
MA	2 Puntos blanquec.	-	-	1+	-
MA	3 Puntos blanquec.	-	1+	1+	-
MA	4 Peteq. aisladas	2+	2+	2+	-
MA	5 Congest. y peteq.	-	2+	1+	-
MA	6 Congest. difusa	-	1+	-	-
MA	7 Congest. difusa	-	1+	-	-
MA	8 Congest. focal	-	1+	-	-
MA	10 Congest. difusa	1+	2+	2+	-
MA	12 Congest. difusa	-	2+	2+	-
MA	13 Congest. y peteq.	1+	2+	1+	-
MA	14 Congest. difusa	1+	2+	-	1+
MA	15 Manchas hemorrag.	3+	2+	1+	-
MA	16 Cogest. focal	1+	2+	-	-
MA	18 Congest. difusa	-	2+	-	-
MA	19 Congest. focal	-	1+	3+	-
MA	20 Congest. focal	-	1+	-	-
MA	21 Congest. focal	-	1+	-	-
MA	24 Congest. difusa	1+	1+	1+	-

El grupo 4 de siete ratas ooforectomizadas, donde se observó hemorragia intra-alveolar en sólo dos casos y de grado leve, la congestión estuvo presente en todos

ellos y fue de leve a moderada. Infiltrado leucocitario mononuclear a nivel de los tabiques se observó en dos casos y fue focal. Un caso tuvo pequeños focos de histiocitos xantomatosos (cuadro 4).

CUADRO 4.- GRUPO DE RATAS OOFORECTOMIZADAS

# Ratas	LESIONES MACROSC	LESIONES MICROSC.			
		Hemorrag.	Congest.	Infil. Leucoc.	Edema
OF	1 Congest. difusa	-	1+	1+	-
OF	2 Congest. focal	-	1+	1+	-
OF	3 Congest. y hemorrag.	1+	2+	-	-
OF	4 Peteq. dispersas	1+	2+	-	-
OF	5 Congest. difusa	-	2+	-	-
OF	6 Congest. difusa	-	2+	-	-
OF	8 Congest. difusa	-	2+	-	-

PULMONES DE RATAS Y EXTRACTO DE COCA

Una observación que fue universal, en todos los grupos, fué el engrosamiento de las arteriolas pulmonares, que no parece ser sólo a expensas de su capa muscular, sino tambien de las células endoteliales en focos. (Fig. 4).

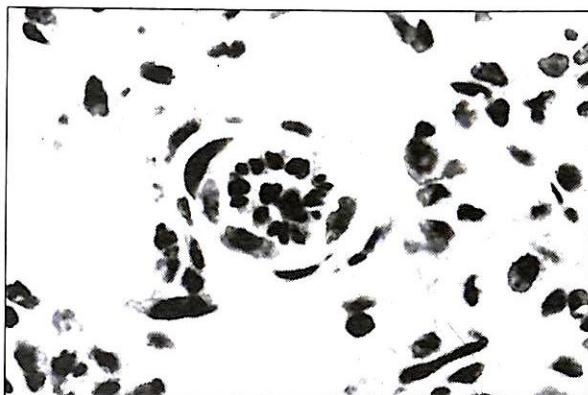


Fig. 4: Arteriola pulmonar de paredes engrosadas con hiperplasia de células en su intima (H y E 1000 X).

Así mismo, se observaron con cierta frecuencia en los grupos 3 y 4 focos de enfisema y nódulos linfoides peribronquiolares.

DISCUSION

En este estudio de pulmones de ratas sacrificadas para ver los efectos de drogas como la almitrina y el extracto de hojas de coca, se analizaron las posibles lesiones pulmonares que se describieron en la literatura en cocainómanos (1).

Las lesiones en las ratas con extracto de coca y DMSO como solvente llevaron a hemorragia aguda intralveolar con mayor frecuencia y severidad que en aquellas ratas con sólo DMSO, almitrina y ooforectomía. Esta hemorragia descrita en adictos a la cocaína no tiene una explicación definitiva. Otro trabajo señala la existencia de trombosis intravascular en los consumidores de cocaína que se asociaría a posibles daños de la pared vascular, un posible efecto sobre las plaquetas o incremento de una vasoconstricción inducida por la cocaína (6). Lo cierto es que la hemorragia focal o segmentaria fue un hallazgo universal en los pulmones de ratas con extracto de coca, con excepción de un caso.

El solvente DMSO administrado en forma aislada se asoció a hemorragia pulmonar solamente en una cuarta parte de los casos y fué de grado leve. Así mismo

la administración de almitrina no se asoció en forma significativa con la hemorragia pulmonar.

El infiltrado leucocitario intersticial, predominantemente linfocítico, descrito en el 38% de los casos de un estudio de los pulmones en necropsias de cocainómanos, se presentó solamente en 15.8% de las ratas con extracto de coca y DMSO, mientras que estuvo presente en un 66.7% con solo DMSO, en el 52.6% con almitrina y en las ratas ooforectomizadas en el 28.6% de estas observaciones se deduce que el infiltrado leucocitario intersticial no tiene una presentación bien definida en ninguno de los grupos, aunque fué más frecuente y de grado mayor, asociado a nódulos linfoides peribronquiolares, en el grupo con DMSO y con almitrina; mientras que fué de baja frecuencia y severidad en los pulmones de las ratas con solo extracto de coca.

La congestión vascular se presentó en todos los grupos con severidad variable y sin un patrón definido; por ello parece de interés considerar la posible inhalación del aserrín, del piso de sus jaulas, como la causa de esta hiperemia. El edema intra-alveolar solo se observó en un caso en el que se administró extracto de coca y fue focal y de grado leve, mientras que en las necropsias de cocainómanos del estudio mencionado se presentó en el 77% de los casos (1).

La observación de un infiltrado perivenular de neutrofilos y eosinofilos en dos casos fué de interés; al respecto hay dos estudios en la literatura donde se informa eosinofilia y aumento de la IgE en dos mujeres que utilizaron cocaína, postulando una posible reacción de hipersensibilidad a la cocaína. Sin embargo, la hipersensibilidad también podría explicar el infiltrado intersticial en los pulmones, especialmente de las ratas con DMSO y almitrina, como una neumonitis reacional. (1,7).

Finalmente, un hallazgo muy significativo parece ser el engrosamiento de la pared de las arteriolas descrito en el árbol arterial distal del hombre y algunos animales que viven en las grandes alturas (8,9). Algunos roedores, como conejos de raza neozelandesa blanca, desarrollaron una hipertensión arterial pulmonar muy severa que lleva a insuficiencia cardíaca congestiva, por defeto de la altura, con los cambios arteriolares ya descritos (10); así mismo, ratas de la misma raza, que las estudiadas en la presente comunicación, han desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva al parecer por efecto de la altura, cuyo estudio está en progreso y al parecer en relación con el patrón arteriolar pulmonar similar al observado en las ratas de este trabajo.

Casablanca S. y Rios-Dalenz J.

Referencia

1. Bailey M. E, Fraire A.E, Greenberg S.D. et al. Pulmonary histopathology in cocaine abuser. **Hum Pathol** 1994;25:203-207
2. Murray R, Smialek J, Golle M et al. Pulmonary vascular abnormalities in cocaine users. **Am Rev Respir Dis** 1988;137:459.
3. Kissner D.G, Lawrence W.D, Crack Lung: Pulmonary disease caused by cocaine abuse. **Am Rev Respir Dis** 1987;136:1250-1252.
4. Kryger M, McCullough R.E, Collins D et al. Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs. **Am Rev Respir Dis** 1978;117:455-464.
5. Villena M, Vargas E, Guénard H et al. Etude en double insu de L'effect de almitrine sur les malades porteurs de polyglobulie pathologique d'altitude. **Bull Eur Physiopathol Respir** 1985;21:165-170
6. Rezkalla S, Kloner R A. Trombosis intravascular y cocaína. **Cardiovascular** 1994;15:20-22.
7. Bennington J L., Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1982.
8. Arias-Stella J, Saldaña M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. **Circulation** 1963;28:915.
9. Heath D, Williams D R. Man at High Altitude, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981,p.108.
10. Heath D, Williams D, Ríos Dalenz J et al. Pulmonary vascular disease in a rabbit at high altitude. **Int J Biometerol** 1990; 34:2023.