

RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE COCAÍNA Y EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES JÓVENES

RELATIONSHIP BETWEEN COCAINE ABUSE AND THE DEVELOPMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE AMONG YOUNG PATIENTS

VANESA OLIVERI¹

RESUMEN

A nivel mundial, aproximadamente 13,2 millones a 19,5 millones de personas consumen cocaína; pudiendo conllevar un amplio abanico de manifestaciones cardiovasculares. El compromiso cardiovascular asociado al consumo de cocaína es la causa más frecuente de mortalidad vinculada al consumo de drogas ilícitas.

El mecanismo fisiopatológico causante del infarto de miocardio en consumidores de cocaína es la vasoconstricción coronaria, este efecto no es dependiente de la dosis y puede presentarse tras el consumo de pequeñas cantidades de la droga. Sin embargo, otros mecanismos como el desbalance oferta-demanda de oxígeno por aumento del tono adrenérgico, el desarrollo precoz de aterosclerosis, así como un aumento en la incidencia de trombosis aguda de las arterias coronarias fueron tema de debate en diversas publicaciones.

El paciente que consulta por dolor precordial asociado a consumo de cocaína suele ser joven, de sexo masculino y habitualmente tabaquista, con edad en la cual es baja la prevalencia de enfermedad coronaria. Igualmente es necesario tener en cuenta diagnósticos diferenciales, que inclusive presentan también como factor de riesgo el consumo de cocaína, como es principalmente la disección aórtica.

La presencia de cocaína en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA) modifica sustancialmente el tratamiento habitual sugerido, por lo que su detección es de vital importancia. Los betabloqueantes, uno de los pilares principales de la terapia anti-isquémica, han mostrado aumentar la mortalidad, probablemente al dejar libre la acción sobre los receptores alfa.

Palabras clave: cocaína - enfermedad coronaria - adulto joven.

ABSTRACT

At a global level, nearly 13.2-19.5 millions of people are cocaine consumers. This condition may lead to a wide range of cardiovascular manifestations. Cardiovascular compromise associated with cocaine consumption is the most frequent cause of mortality associated with drug abuse.

The physiopathological mechanism behind acute myocardial infarction among cocaine consumers is coronary vasoconstriction. This effect is not dose dependent; therefore it could happen even with small doses. Other mechanisms have been described and have generated controversy in diverse publications: misbalance between oxygen offer-demand secondary to an increased adrenergic tone, premature atherosclerosis development, as well as an increasing incidence of acute thrombosis of coronary arteries.

The patient who consults for chest pain associated with cocaine consume tends to be male, smoker and young, at an age when the incidence of coronary disease is low. Anyway it is necessary to take into account several differential diagnosis which are also associated with cocaine consume such as aortic dissection.

The presence of cocaine in the context of an acute coronary syndrome substantially changes the suggested routine treatment, that's why it's detection is of vital importance. Beta blockers, one of the mainstay anti-ischemic treatments, have demonstrated to increase mortality risk among these patients, probably due to freedom of action over alpha receptors.

Keywords: cocaine - coronary disease - young adult.

REVISTA CONAREC 2014;30(125):152-166 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

En el mundo se estima que una persona de cada veinte, de entre 15 y 64 años, consume algún tipo de sustancia de abuso. El consumo de cocaína se mantuvo estable durante los últimos años, permaneciendo en el cuarto puesto de consumo, superado por el *Cannabis*, las anfetaminas y los opioides. A nivel mundial, aproximadamente 13,2 millones a 19,5 millones de personas consumen cocaína¹. Sus efectos dependen de varios factores y hacen blanco en diferentes órganos de la economía. Asimismo puede conllevar un amplio abanico

1. Residencia de Cardiología.
Hospital Naval "Pedro Mallo". CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: vaneoliveri@hotmail.es

La autora declara no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 21/01/2014 | Aceptado: 07/04/2014

de manifestaciones cardiovasculares, desde arritmias hasta endocarditis infecciosa, llegando incluso al infarto agudo de miocardio (IAM), cuyo síntoma cardinal es el dolor precordial. La cardiopatía isquémica continúa representando la principal causa de muerte a nivel mundial. La búsqueda de la reversión de los efectos deletéreos que impactan sobre la morbimortalidad de esta enfermedad fue materia de estudio durante las últimas décadas. Las guías internacionales de tratamiento ofrecen indicaciones precisas y con comprobado beneficio terapéutico a mediano y largo plazo. La presencia de cocaína en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA) modifica sustancialmente el tratamiento habitual sugerido, por lo que su detección es de vital importancia. El paciente que consulta por dolor precordial asociado a consumo de cocaína suele ser joven, de sexo masculino y habitualmente tabaquista, con edad en la cual es baja la prevalencia de enfermedad coronaria.

El mecanismo fisiopatológico causante del IAM en consumidores de cocaína es la vasoconstricción coronaria. Sin embargo, otros mecanismos como el desbalance oferta-demanda de oxígeno por aumento del tono adrenérgico y el desarrollo precoz de aterosclerosis también fueron tema de debate en diversas publicaciones.

El objetivo del presente es evaluar el desarrollo de enfermedad coronaria e IAM en adultos jóvenes que consumen cocaína. Se expondrá, para una mayor comprensión de esta patología multifactorial con alto componente psicosocial, un panorama general del consumo de drogas ilícitas a nivel mundial. Se describirán y analizarán los efectos orgánicos generales de la cocaína según su forma de consumo haciendo hincapié en los efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando el motor de búsqueda PubMed, y las bases de datos Medline y Science Direct con las palabras claves: "*cocaine and coronary artery disease*"; "*myocardial infarction induced by cocaine*"; "*chest pain associated with cocaine*"; "*angiographic findings in cocaine using*" y "*cocaine cardiovascular effects*".

A partir de los resultados obtenidos, se analizaron las referencias de estos en busca de material no escrutado inicialmente. Asimismo, se emplearon libros de texto, a los fines de realizar una revisión narrativa de la literatura disponible.

CONSUMO DE DROGAS ILÍCITAS. SITUACIÓN MUNDIAL

GENERALIDADES

Se estima que la población mundial alcanzó las 7.000 millones de personas y, de ellas, aproximadamente 230 millones consumen alguna droga ilícita al menos una vez al año. Esto significa que, por lo menos una persona de cada veinte, entre los 15 y 64 años de edad, es consumidora. Aproximadamente

el 12% de estos consumidores anuales desarrollan drogodependencia. Esta circunstancia es mayor en los hombres que en las mujeres, con la excepción del consumo con fines no terapéuticos de tranquilizantes y sedantes¹.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), poco menos de 250.000 personas muere anualmente por sobredosis y enfermedades vinculadas con el consumo de drogas ilícitas. A modo comparativo, el consumo de tabaco y de alcohol cobra 5,1 y 2,3 millones de vidas al año, respectivamente^{1,2}.

Agregado al efecto nocivo de cada sustancia, el uso de drogas por vía endovenosa se vincula además con la transmisión de enfermedades como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y hepatitis B (VHB) y C (VHC). De un total estimado de 16 millones de consumidores de drogas por esta vía, se calcula que casi uno de cada cinco es portador de VIH y/o VHB, y aproximadamente el 50% de todos los consumidores son portadores de VHC^{1,2}.

ESTADÍSTICAS MUNDIALES

Desde la década del '60 se observó un crecimiento lineal en el consumo de sustancias ilícitas a lo largo de los años. Con tasas de consumo estables durante la última década, el uso de drogas continúa expandiéndose geográficamente con mayor impacto en los países en vías de desarrollo¹.

En 1988 se abordó la lucha internacional contra el narcotráfico en la Convención contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas. Como resultado se desmantelaron los grandes eslabones mundiales del narcotráfico con mayor asentamiento en Colombia. Esto generó importantes cambios en el mercado, predominantemente de cocaína, lo que llevó al surgimiento de pequeños grupos de traficantes, principalmente en Perú y Bolivia. La competencia de precios generó un descenso considerable en el valor de venta de estas sustancias generando mayor distribución y pérdida en las ganancias.

El consumo anual de *Cannabis* en 2010-2011 reflejó una prevalencia estimada de 2,6% a 5% entre la población adulta, representando la sustancia ilícita de mayor consumo mundial. Los estimulantes de tipo anfetamínico ocupan el segundo lugar, con una prevalencia estimada de 0,3% al 1,2%. A su vez, los opioides se encuentran en el tercer lugar, con una tasa de consumo en 2010 que se estimó entre el 0,6% y el 0,8% de la población adulta. Finalmente, el consumo mundial de cocaína se mantuvo estable entre el 0,3% y el 0,4% de la población entre los 15 a los 64 años de edad (13,2 millones a 19,5 millones de usuarios en el mundo) con una marcada reducción en América del Norte e incremento del consumo en Oceanía, Asia, África y países de América del Sur (**Figura 1**). El consumo mundial de *éxtasis* presenta tasas similares al de la cocaína.

Dentro de los consumidores de drogas ilícitas, en el año 2010, según las estimaciones realizadas por la *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC), se calculó que el número de consumidores problemáticos representan aproximadamente el 12%. Se consideran consumidores problemáticos a los dro-

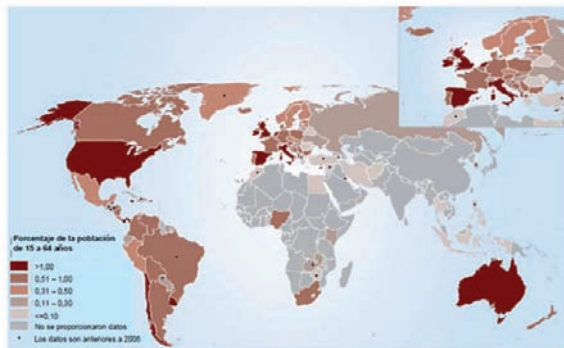


Figura 1. Porcentaje de prevalencia del consumo de cocaína en pacientes de entre 15 y 64 años registrados durante el año 2010 según fuentes oficiales de la United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2012. United Nations office for Drugs and Crime 2012. Disponible en: <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2012.html>.

godependientes y a aquellos que han requerido atención médica por el uso de sustancias. Los opioides, principalmente la heroína, son el tipo de droga ilícita que genera mayor demanda de tratamiento médico por la gran dependencia que genera. Por otro lado, el *Cannabis*, la droga ilícita de mayor consumo en el mundo, se considera la menos dañina, y tiene menor demanda de asistencia médica.

La mayor demanda de tratamiento médico vinculada al consumo de cocaína se encuentra principalmente en Sudamérica, donde alcanza tasas próximas al 50%. En cuanto al costo financiero, se estima un gasto cercano a los 250.000 millones de dólares (entre un 0,3% y un 0,4% del PBI mundial) para costear los gastos del tratamiento de estos pacientes^{1,2}.

PANORAMA DEMOGRÁFICO ACTUAL DEL CONSUMO DE COCAÍNA

Las regiones de mayor consumo de cocaína continúan siendo América del Norte (aunque con franca disminución por menor consumo en Estados Unidos en los últimos años), Europa y Oceanía (principalmente Australia y Nueva Zelanda). El menor uso de cocaína en Estados Unidos puede estar relacionado con la escasez de la droga proveniente de Colombia. En países latinoamericanos se observa una expansión del mercado del *crack*¹ (**Figura 1**).

EFFECTO DE LAS DROGAS ILÍCITAS

El consumo de drogas ilícitas cobra gran número de víctimas anuales. Los fallecimientos están relacionados con las sobredosis, la exacerbación de patologías preexistentes, el daño orgánico directo, suicidios o accidentes. Se estima que 200.000 personas mueren cada año a causa del consumo de estas sustancias. Cerca del 50% de las muertes se asocia a sobredosis, y son más frecuente en personas jóvenes².

EL PROCESO DE ATEROGENESIS

La íntima arterial se encuentra constituida por una capa de células endoteliales en relación con el tejido conectivo su-

bendotelial y la lámina basal. Estas células endoteliales tienen la capacidad de activar gran número de mecanismos para mantener la homeostasis vascular³.

En las etapas iniciales del proceso aterogénico se produce un acúmulo de pequeñas partículas lipoproteicas a nivel íntimal que son retenidas y se mantienen estables por largo tiempo. En esta situación las lipoproteínas son más susceptibles a modificaciones químicas, entre ellas, la oxidación.

En el proceso de formación de la placa de ateroma se produce la infiltración de leucocitos (monocitos y linfocitos T) a través de la capa íntima por medio de la adhesión y la diapédesis entre las células endoteliales. En la adhesión leucocitaria se describen dos grandes categorías de moléculas: 1) la familia de las **inmunoglobulinas**, que fomentan una fuerte adherencia e inmovilización de los leucocitos al endotelio; dentro de estas se destaca la molécula de adherencia vascular 1 (VCAM-1) cuya importancia radica en su capacidad de unión con la integrina VLA-4 que sólo se expresa en los monocitos y linfocitos T y 2) las **selectinas**, que fomentan la marginación de los leucocitos en el endotelio; se destacan la selectina P (plaquetas), considerada la más asociada con la aterogénesis, y la selectina E (endotelial), que probablemente no intervenga en el proceso precoz de la aterogénesis³.

Para poder atravesar el endotelio vascular los leucocitos necesitan del estímulo proveniente de diferentes quimiocinas o citoquinas quimiotácticas, que se expresan en el endotelio como respuesta a las lipoproteínas oxidadas. Además, la citoquina interferón gamma presente en las placas de ateroma induce a los genes que codifican quimiocinas selectivas que atraen principalmente a los linfocitos T. Una vez en el endotelio, los leucocitos comienzan a fagocitar lípidos LDL (*low density lipoprotein*) oxidados y se convierten en células espumosas. Este proceso está vinculado a los llamados *receptores limpiadores*, un subgrupo de receptores entre los que se destaca una familia de proteínas de superficie llamadas *familia A*, que se unen sólo a lipoproteínas oxidadas.

Las células espumosas suelen dividirse por acción del factor estimulante de colonias de macrófagos. Queda conformada en esta instancia la estría grasa, donde fundamentalmente las células espumosas macrófágicas producen mediadores proinflamatorios, que pueden amplificar la respuesta inflamatoria de la placa y fomentar su progresión, proceso llamado *inmunidad innata*. Existe también una *inmunidad adquirida* de la aterogénesis, mediada por secreción de citoquinas.

En la evolución de la placa de ateroma se produce la migración de las células musculares lisas hacia la íntima por moléculas quimiotácticas producidas por las células espumosas. Se conforma de esta manera la lesión fibroadiposa como un cúmulo de partículas LDL oxidadas fagocitadas por macrófagos y cubiertas por una capa de células musculares lisas. Una vez en la íntima estas células musculares pueden dividirse como brotes de replicación a lo largo del tiempo, con fenómenos de apoptosis celular.

La matriz extracelular también sufre modificaciones, se acumulan colágeno del tipo I y III y proteoglicanos, producidos

por las células musculares lisas en forma excesiva por la acción de los factores de crecimiento. Se genera también un fenómeno de angiogénesis con migración y replicación endotelial junto con el desarrollo de neovasos. Esta microvascularización facilita el crecimiento y la progresión de la placa de ateroma³.

En las etapas finales de la génesis de la placa comienza la calcificación, aumenta la fibrosis y la apoptosis. Se genera un núcleo rico en lípidos, calcio y células muertas rodeado de una cápsula fibrosa y acelular de espesor variable.

COCAÍNA

GENERALIDADES

El consumo de cocaína comenzó hace miles de años con la costumbre de masticar las hojas del arbusto *Erythroxylum coca*⁴. Este arbusto crece en tierras cálidas y húmedas, principalmente en Sudamérica, de donde es originario. Los indios de los Andes, hace más de 5000 años, ya utilizaban las hojas de coca. Inicialmente, consumir estas hojas era reservado para sacerdotes y emperadores incas; con la llegada de los españoles, estos fomentaron su uso para extender las largas jornadas laborales durante la conquista americana. Posteriormente, en Europa, se expandió como elemento medicinal para tratamiento del asma, adicción a morfínicos, trastornos digestivos, afrodisíacos, entre otros. Su uso se fue popularizando, y conocidos consumidores fueron Julio Verne y Thomas Edison⁵.

La purificación a clorhidrato de cocaína comenzó hace algo más de 100 años. Este proceso hacia un polvo soluble le brindó la capacidad de ser aspirada e inyectada. La base libre utilizada para fumar, llamada *crack*, se hizo popular en la década del '80⁴.

En 2007, en Estados Unidos se reportó que 2,1 millones de pacientes que habían sido admitidos en la sala de emergencias habían consumido cocaína recientemente, y de ellos 1,6 millones reunían criterios para ser considerados drogodependientes^{4,6}.

El análisis demográfico sobre el consumo de cocaína muestra predominio del género masculino, mayormente jóvenes (entre 18 y 25 años), con preponderancia de etnia negra; en un porcentaje importante son además fumadores de tabaco⁶.

Los efectos de la cocaína incluyen complicaciones neurológicas, renales, obstétricas, endocrinológicas y sobre todo cardiovasculares. Los efectos sobre este sistema incluyen: infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca (con disfunción sistólica y diastólica), arritmias supraventriculares y ventriculares, disección aórtica, diferentes tipos de cardiopatías, aterosclerosis acelerada, neumopericardio, accidente cerebrovascular (ACV) y endocarditis⁵. Este abanico de situaciones clínicas convierte al diagnóstico etiológico en un verdadero reto. Cabe destacar que el compromiso cardiovascular asociado al consumo de cocaína es la causa más frecuente de mortalidad vinculada al consumo de drogas ilícitas³ y que el dolor precor-

Tabla 1. Farmacocinética de la cocaína según la vía de administración.

Vías de administración	Comienzo de los efectos	Efecto máximo	Duración de los efectos
Inhalación (fumar)	3-5 segundos	1-3 minutos	5-15 minutos
Intravenosa	10-60 segundos	3-5 minutos	20-60 minutos
Intranasal o por otra mucosa	1-5 minutos	5-20 minutos	60-90 minutos

Extraída de Braunwald E, Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D. Tratado de Cardiología: texto de medicina cardiovascular. Versión en español de la 8ª ed. de la obra en inglés de Braunwald's Cardiology. Madrid, España: ELSEVIER, 2009:989-995, 1808-1811.

dial representa el 40% de las consultas en sala de emergencias vinculadas con el consumo de esta sustancia⁴.

FISIOPATOLOGÍA

La cocaína es el alcaloide benzoilmetilecgonina y se presenta de dos formas: la sal clorhidrato y la base libre. La primera puede ser ingerida por vía oral, inyectada por vía endovenosa o inhalada, y se obtiene al disolver el alcaloide en ácido clorhídrico hasta formar un polvo hidrosoluble que posee la propiedad de disolverse en todas las mucosas del organismo. Dependiendo de la vía de administración varía el inicio de acción, efecto máximo y su duración. En promedio inicia su acción desde los 3 segundos a los 5 minutos, alcanzando su efecto máximo aproximadamente a los 10 minutos; la duración de acción oscila entre los 5 y los 90 minutos (**Tabla 1**). La forma de base libre se obtiene al procesar la cocaína con amoníaco o bicarbonato de sodio con el fin de eliminar el clorhidrato. La base libre no es hidrosoluble, es termoestable y funde a 98°C lo que le permite ser fumada. Es la forma de empleo del denominado *crack*, por el ruido seco que emite al calentarse. Se trata de la forma más potente y peligrosamente adictiva^{3,5,7}. Puede ser también administrada por vía oral, pero su absorción en el tracto gastrointestinal es errática⁸.

El metabolismo se produce por colinesterasas presentes en el suero e hígado formando metabolitos hidrosolubles que son eliminados a través de la orina. Estos metabolitos, principalmente la benzoilecgonina y el éster metílico de ecgonina, son encontrados en orina hasta 24-36 horas posteriores al consumo, mientras que la droga madre sólo es detectada durante algunas horas puesto que su vida media es de 45-90 minutos^{3,7}.

En cuanto al mecanismo de acción, la cocaína produce una importante estimulación del sistema nervioso simpático al bloquear la recaptación de catecolaminas noradrenalina y dopamina en las terminales nerviosas simpáticas presinápticas. Esta situación provoca acumulación de dichos neurotransmisores a nivel de las terminales postsinápticas incrementando su efecto positivo sobre el sistema adrenérgico^{4,6}.

Paradójicamente, la cocaína también actúa como un antiarrítmico de clase I y como anestésico cuando se la aplica de forma local. Este efecto se logra a través del bloqueo de los canales de sodio y de potasio, lo que genera depresión de los parámetros cardiovasculares y estabilización de la membrana celular. Igualmente, cabe destacar que de estas acciones contrapuestas predomina la adrenérgica o simpaticomimética.

Tabla 2. Complicaciones agudas en pacientes con dolor precordial asociado al consumo de cocaína.

Nº de pacientes en SEM con DP asociado a cocaína	% IM#	% onda Q en ECG	% IM	% IM anterior	%BA	% muerte inferior	% ICC	% TSV	% TVS
246 (9)	6	36	21	50	1	1,6	1,6	1,2	1,6
250 (18)	6	60	53	40	0	0,4	1,2	0,8	0,4
91 (26)	100	--	55	41	3	7	--	10	--
136 (21)	100	36	45	44	0	7	4	4	19

Tabla de elaboración propia con base en: Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation* 2010;122:2558-2569.

IM: infarto de miocardio. **SEM:** servicio de emergencias. **DP:** dolor precordial. **ICC:** insuficiencia cardíaca congestiva. **TSV:** taquiarritmia supraventricular. **TVS:** taquicardia ventricular sostenida. **BA:** bradiarritmia.

Definido por la elevación de CPk-MB.

La infusión intracoronaria de cocaína aumenta la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI), el volumen de fin de sístole y la fracción de eyección (FEy). Además se incrementan el ritmo cardíaco y la presión arterial, con aumento del volumen minuto y del índice cardíaco como expresión del incremento del tono simpático⁴.

El etanol (alcohol de consumo) incrementa y prolonga los efectos cardiovasculares de la cocaína, incluso en bajas dosis. El uso concomitante de ambas sustancias incrementa peligrosamente su toxicidad individual y genera un metabolito activo llamado etileno de cocaína o cocaetileno que aumenta la toxicidad de la cocaína^{3,4,7}.

La estimulación alfaadrenérgica de la cocaína genera vasoconstricción coronaria principalmente en los segmentos ateroscleróticos. Este efecto no es dependiente de la dosis y puede presentarse tras el consumo de pequeñas cantidades de la droga. A su vez, el consumo crónico de cocaína genera disfunción endotelial, lo que incrementa la sensibilidad vascular a los estímulos vasoconstrictores de las catecolaminas, induce la liberación de endotelina-1 (un potente vasoconstrictor) y disminuye la producción de óxido nítrico. Este efecto también se ve potenciado con el uso concomitante del tabaco. El incremento crónico de la presión arterial provoca además hipertrofia miocárdica del tipo concéntrico por el aumento sostenido del estrés parietal^{3,4,6}.

Se ha descrito que el uso de cocaína puede producir un aumento en la incidencia de trombosis aguda de las arterias coronarias. Este fenómeno se adjudica a la activación plaquetaria con incremento de la agregación y liberación del contenido de los gránulos plaquetarios alfa, dentro de una atmósfera procoagulante tras el incremento en los niveles de fibrinógeno, factor de Von Willebrand y proteína C reactiva (PCR). Estos fenómenos son el resultado de la lesión micro- y macrovascular de la cocaína que desencadena disfunción endotelial determinando un desequilibrio hacia un estado protrombótico, procoagulante y aterogénico.

El infarto de miocardio tiene una incidencia del 6% en pacientes que concurren a la sala de emergencia por dolor de pecho asociado al consumo de cocaína^{3,4,6,7,9}. Un estudio retrospectivo observacional realizado en Virginia determinó la presencia de aterosclerosis coronaria en jóvenes que habían sido consumidores de cocaína. De esta manera se pudo establecer una relación entre el consumo de cocaína y el desarrollo de aterosclerosis coronaria prematura seguido de accidente de placa y trombosis intracoronaria¹⁰.

CLÍNICA

La presentación clínica en la sala de emergencias de un paciente con consumo reciente de cocaína suele ser variable, con síntomas inespecíficos que pueden estar dominados por manifestaciones neurovegetativas o centrales. Se han descrito numerosos cuadros neurológicos, desde síndrome convulsivo a hemorragia intraparenquimatosa. Habitualmente el paciente se presenta con síntomas aislados y no como un síndrome, lo que puede generar dificultades diagnósticas.

En el sistema cardiovascular, las manifestaciones más frecuentes son las cardiopulmonares, con una incidencia de hasta el 56%, siendo el dolor precordial el principal síntoma, junto con la disnea con una incidencia del 60% y diaforesis (40%). También es común observar ansiedad, mareos y náuseas⁶.

El dolor precordial asociado al consumo de cocaína y que no corresponde a un SCA se presenta típicamente en varones jóvenes tabaquistas asociado o no a otros factores de riesgo cardiovascular. Suele poseer características que recuerdan a un SCA, como localización subesternal, tipo opresivo y asociado a disnea y diaforesis. Formas atípicas son dolor pleurítico, náuseas, vómitos o síncope⁴. Asimismo, no debe omitirse el diagnóstico diferencial con los síndromes aórticos, más específicamente la disección, ya que esta también se asocia al consumo de esta sustancia. La hipertensión pulmonar reactiva, en donde el dolor suele asociarse a disnea, también debe ser un diagnóstico alternativo a tener en cuenta.

El *pulmón de crack* es un síndrome que se presenta posteriormente al consumo de base libre de cocaína fumada (*crack*) y se caracteriza por hipoxemia, hemoptisis, insuficiencia respiratoria e infiltrados pulmonares difusos⁶.

El consumo de cocaína genera en el electrocardiograma (ECG) la prolongación del segmento PR, del complejo QRS y del intervalo QT como consecuencia del bloqueo de los canales de sodio^{4,5}.

Las complicaciones agudas a nivel cardiovascular en el paciente con dolor precordial asociado al consumo de cocaína se exponen en la **Tabla 2**.

INSUFICIENCIA CARDÍACA Y CARDIOPATÍA INDUCIDA POR COCAÍNA

El consumo de cocaína puede generar disfunción ventricular, tanto en la intoxicación aguda como en su consumo a largo plazo. Se ha demostrado que tras la intoxicación aguda con cocaína se producen alteraciones en la contractilidad parie-

tal junto con una disminución en la fracción de acortamiento, aumento de la presión de fin de diástole y del volumen telesistólico. A largo plazo, se produce hipertrofia del VI, relajación prolongada del músculo cardíaco y evolutivamente dilatación de la cavidad.

La disfunción miocárdica sin presencia de cardiopatía isquémica puede deberse a un efecto tóxico directo, miocarditis o ambas. Aunque los mecanismos fisiopatológicos en el primero de los casos no han sido completamente dilucidados, se cree que podrían intervenir el bloqueo de los canales de sodio-potasio y las alteraciones en el control de los canales de calcio. Además existe un efecto tóxico directo sobre los miocardiocitos, con inflamación local, necrosis y fibrosis, con presencia de infiltrados linfocitarios y eosinofílicos. Cabe recordar que el uso concomitante de alcohol potencia este efecto tóxico.

La cardiopatía dilatada es más común entre este tipo de pacientes, aun sin lesiones coronarias significativas, con alta tasa de reversión tras la suspensión de la droga. El uso de metales pesados, como manganeso, para adulterar la cocaína es una práctica habitual y puede contribuir al desarrollo de cardiopatía dilatada. Se han reportado también casos de síndrome de *tako-tsubo* en contexto de consumo de cocaína^{4,5}.

Entre enero del 2004 y marzo del 2006 se realizó en el Reino Unido un registro multicéntrico donde participaron 83 hospitales. De 11.258 pacientes admitidos en la sala de emergencias con signos de insuficiencia cardíaca cerca del 5,3% admitió el consumo reciente o pasado de cocaína. En comparación con los pacientes que no tenían antecedentes de consumo, el grupo de usuarios de cocaína estaba compuesto mayoritariamente por pacientes jóvenes con una edad promedio de 49,7 años, etnia negra y en los que se había constatado una FEy < 40%. Los pacientes consumidores fueron más propensos a reinternaciones (28% vs. 11%). Aunque estos pacientes tenían menor FEy, no se registraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad¹¹.

En el año 2000, la *Revista Argentina de Cardiología* publicó un caso de cardiopatía dilatada por consumo de cocaína. Se trataba de un paciente joven, con larga historia de consumo de cocaína, que ingresó a la sala de emergencias por taquicardia ventricular (TV) polimorfa (*torsades de pointes*) e insuficiencia cardíaca (IC). En el ecocardiograma mostraba parámetros de dilatación leve del VI, dilatación de la aurícula izquierda e hipoquinesia severa apical, inferolateral y anterior. La cardiopatía revirtió parcialmente tras la suspensión del consumo de cocaína junto con el tratamiento médico¹².

El pilar principal del tratamiento de la cardiopatía inducida por cocaína es la suspensión absoluta del consumo de la droga. Se ha reportado que la incidencia de IC disminuye de manera drástica en este contexto, mientras que reincide con la reanudación del consumo.

Para el tratamiento médico se deben utilizar las guías publicadas de tratamiento para IC. La excepción debe hacerse con los fármacos betabloqueantes, los cuales no están re-

comendados durante la fase aguda de la cardiopatía (apartado que será desarrollado más adelante). Superada la fase aguda, el tratamiento con este grupo de fármacos se debe individualizar⁴.

ARRITMIAS

Los consumidores de cocaína presentan arritmias tanto supraventriculares como ventriculares. La génesis de estas arritmias ha sido atribuida a isquemia miocárdica, pero se han planteado también otros mecanismos posibles.

La cocaína estimula el tono simpático y aumenta el consumo de oxígeno a la vez que genera vasoconstricción coronaria y promueve la trombosis por disfunción endotelial. Todos estos factores promueven un terreno favorable para la isquemia y el IM. Es entonces imprescindible diagnosticar una posible complicación eléctrica a fin de instaurar el tratamiento específico^{3,4,6,7,9}.

Por otro lado, se han descrito arritmias en ausencia de isquemia, dentro de las cuales se encuentran: la TV, la fibrilación ventricular (FV), el ritmo idioventricular acelerado, la TV polimorfa (*torsades de pointes*), el bloqueo auriculoventricular, los bloqueos de rama, el patrón de Brugada, el paro sinusal y finalmente la asistolia^{3,4,7}.

La cocaína además aumenta la concentración intracelular de calcio, generando posdespolarizaciones tempranas. Disminuye el tono vagal, potenciando sus efectos simpaticomiméticos³.

Los antiarrítmicos de clase III como la amiodarona y el sotalol deben ser utilizados con precaución, ya que en el ECG de los consumidores de cocaína se puede hallar prolongación del intervalo QT. Además, se debe tener en cuenta que esta manifestación eléctrica es reversible con la suspensión de la droga.

DISECCIÓN AÓRTICA

Se trata de uno de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta frente a un paciente consumidor de cocaína que se presenta en sala de emergencias con dolor torácico opresivo. El mecanismo etiológico más probable puede estar relacionado con el aumento de la tensión parietal arterial con desgarro de la íntima vascular como consecuencia del aumento de las catecolaminas circulantes^{3,5,7}.

La incidencia de la disección aórtica documentada en consumidores es variable y limitada. En el año 2002 se publicó un análisis realizado en base a historias clínicas disponibles entre 1981 y 2001 en los Estados Unidos. Entre ellas se encontraron 38 pacientes con diagnóstico de disección aórtica. En 14 de ellos (37%) se atribuyó como causa del evento al consumo de cocaína reciente (dentro de las 12-24 hs). El *crack* fue la forma de consumo más frecuente (>90%). Los pacientes con disección aórtica asociada al consumo de cocaína fueron predominantemente jóvenes, de etnia negra con antecedentes de HTA sin tratamiento¹⁴.

Posteriormente se publicaron en el mismo año los resultados del Registro Internacional de Disección Aórtica, que reca-

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de pacientes con dolor precordial asociado a cocaína.

Características demográficas y clínicas	
Edad promedio ± DE (años)	33,5±8,5
Sexo masculino	192 (77%)
Raza	
Afroamericanos	208 (84%)
Hispanos	3 (1%)
Blancos	24 (10%)
Otros/desconocido	15 (6%)
Factores de riesgo cardiovascular	
Hipertensión arterial	64 (26%)
Hipercolesterolemia	21(8%)
Antecedentes heredofamiliares	86 (34%)
Diabetes mellitus	14 (6%)
Tabaquismo	192 (77%)
Antecedentes médicos	
Dolor precordial	100 (40%)
Infarto de miocardio	16 (6%)
Insuficiencia cardíaca	4 (2%)
Arritmias	2 (1%)

Extraída de Weber J, Chudnofsky C, Boczar M, Boyer E, Wilkerson M, Hollander J. Cocaine-associated chest pain: How common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med.* 2000; 7: 873-877

bó información desde 1996 a 2000 en 17 centros de diferentes países, en donde de 921 pacientes con diagnóstico de disección aórtica, en sólo 5 (0,5%) se asoció al consumo de cocaína. Estos resultados alejan a la cocaína como causal de disección aórtica, y se propuso que los efectos mediados por el consumo de la droga permiten precipitar el proceso fisiopatológico habitual¹⁵. A pesar de los resultados dispares, ambos registros informan que los pacientes con disección aórtica asociada al consumo de cocaína son predominantemente hombres jóvenes, de etnia negra, tabaquistas e hipertensos mal controlados, estos últimos, factores de riesgo conocidos de disección aórtica. Además, aunque ambos registros presentaron un limitado número de pacientes con disección aórtica asociados a cocaína, ambos se manifestaron predominantemente como disección tipo B en contraste con la población general que posee mayor incidencia (60-70%) de tipo A¹³.

ENDOCARDITIS

La incidencia de endocarditis bacteriana (EB) aumenta significativamente entre los usuarios de cocaína, tanto que se la considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta enfermedad.

Distintos factores pueden contribuir a esta relación. El aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y de la tensión arterial puede lesionar la superficie de las válvulas generando un territorio propicio para la colonización bacteriana. Además, suelen utilizarse componentes adulterantes en el procesamiento de la droga, que también podrían estar relacionados en la génesis de la EB⁷.

A diferencia de la endocarditis asociada a otras drogas endovenosas, la endocarditis bacteriana asociada a cocaína afecta con mayor frecuencia a las válvulas cardíacas del lado izquierdo^{5,7}.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y COCAÍNA

1. RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE COCAÍNA Y EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El primer caso de IM asociado al consumo de cocaína fue publicado en 1982 por Coleman et al. Se trataba de un paciente joven, tabaquista severo, sin otro factor de riesgo cardiovascular ni antecedentes personales o familiares de enfermedad coronaria, que había presentado tres eventos isquémicos, el primero IAM subendocárdico anterolateral tras lo cual suspendió el consumo de cocaína y se mantuvo asintomático hasta tres años más tarde donde presentó un episodio anginoso que cedió con nitroglicerina (NTG) relacionado nuevamente con el consumo de cocaína. Siete meses después, y vinculado a una nueva recaída en el consumo de la droga, fue internado por IAM subendocárdico inferolateral. En los períodos sin consumo el paciente permanecía asintomático. Con la suspensión definitiva del consumo de cocaína el paciente no presentó ningún nuevo episodio isquémico hasta la publicación del estudio (dos años después del último evento)¹⁶. Cabe destacar que en la citada publicación, los autores no vincularon de forma directa a la cocaína con el desarrollo de enfermedad coronaria, si no que consideraron como gatillo isquémico al desbalance oferta-demanda producido por la descarga catecolaminérgica que provocaba la vasoconstricción coronaria. A partir de esta publicación se comenzaron a estudiar los diferentes mecanismos mediante los cuales la droga podía producir sus efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular. Numerosos estudios comenzaron a revelar tanto la asociación entre el consumo de cocaína y el IM como los mecanismos de acción subyacentes⁶.

En el año 1994, se publicó en *The Journal of the American College of Cardiology* el *Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group* que llevó a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico realizado en seis centros de emergencias de dolor precordial asociado al consumo de cocaína en Estados Unidos. Uno de sus objetivos fue buscar variables predictivas para el desarrollo de IM en este subgrupo de pacientes. De los 246 pacientes admitidos, 14 de ellos (5,7%) presentaron IM. Por tal motivo no fue posible establecer diferencias clínicas con significancia estadística entre los pacientes que cursaban un IM de aquellos que no lo presentaban⁹.

Un análisis realizado entre 1994 y 1996 por Kontos et al., publicado por *Annals of Emergency Medicine*, evaluó a 218 pacientes ingresados a la sala de emergencias por dolor precordial asociado al consumo reciente de cocaína con el objetivo describir las características y evolución de estos pacientes utilizando pruebas de perfusión miocárdica. Se diagnosticaron seis IM entre los 218 pacientes estableciendo un porcentaje menor de incidencia (2,75%).

Como conclusión final, los autores de ambos ensayos concluyeron que es poco frecuente la incidencia de IM entre los pacientes consumidores de cocaína como probable variable independiente¹⁷.

Años más tarde, teniendo en cuenta los resultados dispares y los sesgos de selección de estudios anteriores, Weber et al. realizaron un análisis durante los años 1996 a 1998 que se publicó en el año 2000 en la *Academic Emergency Medicine* de pacientes con dolor precordial asociado al consumo de cocaína con el objetivo de determinar la incidencia real de IM en este contexto. Se registró a los pacientes ingresados a un hospital universitario con dolor precordial donde se les realizaba un interrogatorio común y el diagnóstico de IM era el sugerido por la OMS. Se realizaron pruebas de orina para determinar el consumo de cocaína. Las características clínicas de los pacientes eran similares a los del estudio *COCHPA (Tabla 3)*. Básicamente el grupo estaba representado en su mayoría por hombres (77%), afroamericanos (84%), edad promedio $33,5 \pm 8,5$ años, tabaquistas (77%) y con antecedentes de dolor precordial (40%). Los resultados arrojaron un porcentaje de incidencia de IM asociado a cocaína del 6% (15 pacientes de 250 admitidos)¹⁸.

2. UNIDAD DE DOLOR PRECORDIAL

En los numerosos estudios y reportes de casos sobre pacientes con cardiopatía isquémica y antecedentes de consumo de cocaína se ha podido establecer un patrón demográfico.

Si bien la vía de administración más frecuentemente utilizada es la inhalación, potencialmente todas pueden precipitar un IM. Por tal motivo, la vía a través de la cual fue administrada la droga no aportaría al momento del diagnóstico diferencial⁴.

El tiempo entre el consumo de cocaína hasta el inicio de los síntomas es variable, desde minutos a algunas horas, con una media de 60 minutos⁵. El riesgo de padecer un IM en este contexto se encuentra aumentado 24 veces dentro de la primera hora del consumo y decrece hasta 4 veces en la segunda y tercera hora¹⁹.

Como se expuso en párrafos anteriores, el paciente con antecedentes de consumo de cocaína puede presentar un abanico de síntomas y no estar encuadrado en un síndrome específico. El dolor precordial representa el síntoma cardinal del IM, pero puede no ser del todo representativo en estos pacientes. Suele ser subesternal, opresivo y acompañarse de disnea y diaforesis. Como formas atípicas de presentación se han reportado: el dolor tipo pleurítico, la disnea, la respiración entrecortada y los signos y síntomas vasovagales como náuseas, vómitos, palpitaciones y síncope.

El ECG de superficie de un paciente consumidor de cocaína tiene un valor limitado para arribar al diagnóstico de IM. El 56% a 84% de los pacientes con dolor precordial asociado a abuso de cocaína tienen un ECG basal anormal. El trastorno más frecuente es la hipertrofia del VI y la repolarización precoz. No debemos olvidar que esta última manifestación eléctrica es frecuente en pacientes jóvenes que pueden no ser necesariamente consumidores^{4,6}.

Dentro de los biomarcadores cardíacos (BM) la troponina I es el marcador más sensible y específico. La creatinina (CPK) y CPK-MB pueden estar elevadas tras el consumo de cocaína

por lesiones musculares, rhabdomiólisis o hipertermia, sin la presencia de un IM. Cerca del 50% de los pacientes tienen CPK elevada^{5,6}.

El diagnóstico de IM en pacientes que consumen cocaína es un reto, puesto que se debe contar con un alto índice de sospecha. El primer eslabón para intentar resolver el enigma es intentar identificar a los consumidores. Los pacientes jóvenes que consultan por dolor precordial deben ser interrogados con preguntas orientativas, a fin de evitar subregistros y la instauración de tratamientos que podrían ser dañinos⁴.

El consumo de cocaína puede detectarse en orina mediante dos tipos de pruebas, cualitativas y cuantitativas. En las primeras, el análisis de orina mediante inmunoensayo puede detectar el metabolito benzoilecgonina durante aproximadamente 24 a 48 horas después del consumo. Este es el método más frecuentemente utilizado. La benzoilecgonina tiene una vida media urinaria de 6 a 8 horas. Los métodos cuantitativos son caros por lo que no se realizan de rutina, además de presentar una importante variabilidad interindividual⁶.

Período de observación en la Unidad de Dolor Precordial

Se ha propuesto un período de observación mínimo de 12 horas para los pacientes que ingresan con dolor precordial asociado al consumo de cocaína.

Esta ventana de tiempo fue propuesta por Weber et al. en 2003 tras un estudio prospectivo aleatorizado realizado sobre 302 pacientes ingresados por dolor precordial asociado al consumo de cocaína publicado en la *New England Journal of Medicine*. En este estudio de 344 pacientes que consultaron por dolor precordial se excluyeron a 42 pacientes (12%) considerados de alto riesgo por ECG que evidenciaba elevación o depresión del segmento ST de 1 mm o más, BM cardíacos elevados, *angor* recurrente o signos de IC. Entre estos 42 pacientes, 10 presentaron IM, 10 angina inestable (AI), 2 arritmias ventriculares. Los 302 pacientes de bajo a moderado riesgo que fueron incluidos en el estudio se admitieron en una unidad de evaluación por un tiempo de 9 a 12 horas en donde se realizaron mediciones seriadas de troponina cada 3 horas y se monitoreaba de manera continua con ECG. Ninguno de estos pacientes presentó complicaciones durante la observación (entendiéndose como complicación a la presencia de ICC, arritmias o inestabilidad hemodinámica). A los 30 días 4 de ellos (1,6 %) presentaron IM no fatal y todos habían continuado el uso de cocaína. Los pacientes de alto riesgo tenían un 23% de incidencia de infarto de miocardio. Previo al alta, 158 pacientes (52%) realizaron una prueba de esfuerzo, y fue positiva solo en 4 de ellos (3%) que se sometieron a angiografía: 2 tenían enfermedad de múltiples vasos, uno lesiones subclisivas y uno no presentaba lesiones significativas. De este estudio se concluyó que la muerte cardiovascular y el IM a 30 días en pacientes que consultan por dolor precordial asociado a cocaína tienen una incidencia muy baja en pacientes que no presentaron complicaciones durante un período de observación de 9 a 12 horas en la sala de emergencias²⁰.

De este trabajo se deduce que el 90% de las complicaciones agudas en los pacientes con dolor precordial asociado al consumo de cocaína se producen dentro de las primeras 12 horas de la consulta en el servicio de emergencias. Estas complicaciones comprenden la IC (7%) y las arritmias (43%: TV 18%, bradiarritmias 20% y taquicardia supraventricular 5%) y no presentaron un incremento de la mortalidad^{4,6}.

Un reporte de 130 casos realizado por Hollander et al. en 29 centros de Estados Unidos entre los años 1987 y 1993, que tuvo el objetivo de evaluar la incidencia de complicaciones en pacientes con IM asociado a cocaína, informó similares resultados. Durante el desarrollo de dicho estudio no se registraron muertes²¹.

3. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento del dolor precordial y del SCA asociado al consumo de cocaína debe seguir las guías terapéuticas establecidas, salvo algunas excepciones. No se han realizado ensayos controlados con placebo para determinar el tratamiento en estos pacientes, y las indicaciones se basan en estudios observacionales, series de casos y estudios con animales. El tratamiento se inicia con las medidas básicas de sostén, reposo, ácido acetilsalicílico (AAS) y oxígeno. Se recomienda la utilización de benzodiazepinas, de fentolamina y evitar la administración de betabloqueantes (BB) ya que pueden producir un incremento en la mortalidad por dejar la estimulación alfaadrenérgica sin oposición.

Benzodiazepinas

Están indicadas en la fase temprana del tratamiento por vía endovenosa. Las benzodiazepinas forman parte del tratamiento psiquiátrico y, a su vez, impacta favorablemente en las manifestaciones hemodinámicas, alivian el dolor precordial y disminuyen la taquicardia y la hipertensión arterial.

En ensayos animales, las benzodiazepinas disminuyen la toxicidad cardiovascular de manera indirecta al disminuir su efecto sobre el sistema nervioso central^{5,6}.

Nitroglicerina

La nitroglicerina alivia el dolor precordial en aproximadamente el 50% de los consumidores de cocaína que se presentan con angina de pecho al revertir la vasoconstricción coronaria. Está indicada en caso de que el dolor precordial, la hipertensión o la taquicardia no disminuyan tras la administración de benzodiazepinas.

Fentolamina

La fentolamina por su mecanismo de acción alfaantagonista parece brindar el tratamiento ideal para el dolor precordial inducido por cocaína, ya que se ha demostrado que disminuye el vasoespasmio coronario, el dolor precordial, la FC y la taquicardia inducida por la cocaína. Su limitación clínica radica en su vida media corta⁴⁻⁶.

Betabloqueantes

Los BB son drogas de primera línea en pacientes con cardiopatía isquémica. Demostraron disminuir la morbimortalidad

en pacientes sin contraindicaciones para su uso (ICC, bloqueo AV, reactividad bronquial, entre otras)¹³. Sin embargo, en pacientes consumidores de cocaína, los BB pueden dejar la estimulación alfaadrenérgica sin oposición, lo que determinaría una marcada vasoconstricción sistémica y coronaria con el consecuente aumento de la mortalidad.

En estudios experimentales, el esmolol, un BB selectivo de los receptores beta-1 (al igual que el metoprolol y el atenolol, entre otros), produjo un aumento significativo de la TA en pacientes consumidores de cocaína.

El carvedilol y el labetalol, al ser no selectivos, serían más ventajosos que los beta-1 selectivos; sin embargo, el labetalol no ha demostrado revertir la vasoconstricción coronaria inducida por la cocaína. En el caso del carvedilol, se observa un efecto dosis dependiente. En dosis de 25 mg administrado a pacientes con angor por consumo de cocaína tiende a aumentar la TA y la FC; por el contrario, en dosis de 50 mg estas variables se reducen. Este efecto ambiguo sugiere que el bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos se inicia a partir de la segunda dosis.

La mortalidad del IM asociado al consumo de cocaína es baja, lo que además limitaría el efecto beneficioso de los BB. El tratamiento al alta debe individualizarse muy cuidadosamente. Es necesario recordar en este punto que las recaídas en el consumo de cocaína son bastante frecuentes y que las interacciones farmacológicas, especialmente con los BB, pueden ser muy perjudiciales. Por tal motivo deben explicarse los riesgos potenciales de estas asociaciones antes de hacer efectiva la indicación⁴⁻⁶.

Bloqueantes cálcicos

Los bloqueantes cálcicos (BC) no han demostrado disminución de la mortalidad en la fase aguda del IM y no tienen una indicación precisa¹³. Sin embargo, diferentes estudios realizados sobre el uso de verapamilo para la reducción de la vasoconstricción coronaria inducida por cocaína demostraron buenos resultados.

La indicación de los BC en el SCA asociado a cocaína forma parte de la terapéutica de segunda línea para el tratamiento de la hipertensión y de la vasoconstricción coronaria. Pueden considerarse en pacientes que persisten con dolor precordial a pesar del tratamiento con NTG y benzodiazepinas. Otros BC como la nifedipina, al igual que en pacientes que cursan un SCA no asociado al consumo de cocaína, no están indicados. Por otro lado, cabe recordar, que el verapamilo y el diltiazem deben evitarse en pacientes con ICC y disfunción del VI^{4,6}.

Antiplaquetarios y anticoagulación

Como se expuso en párrafos anteriores, la cocaína induce un efecto protrombótico y procoagulante; por tal motivo, los agentes antiplaquetarios y anticoagulantes serían teóricamente beneficiosos para contrarrestar estos efectos. Pero estas estrategias terapéuticas no han sido evaluadas aún en esta población en particular.

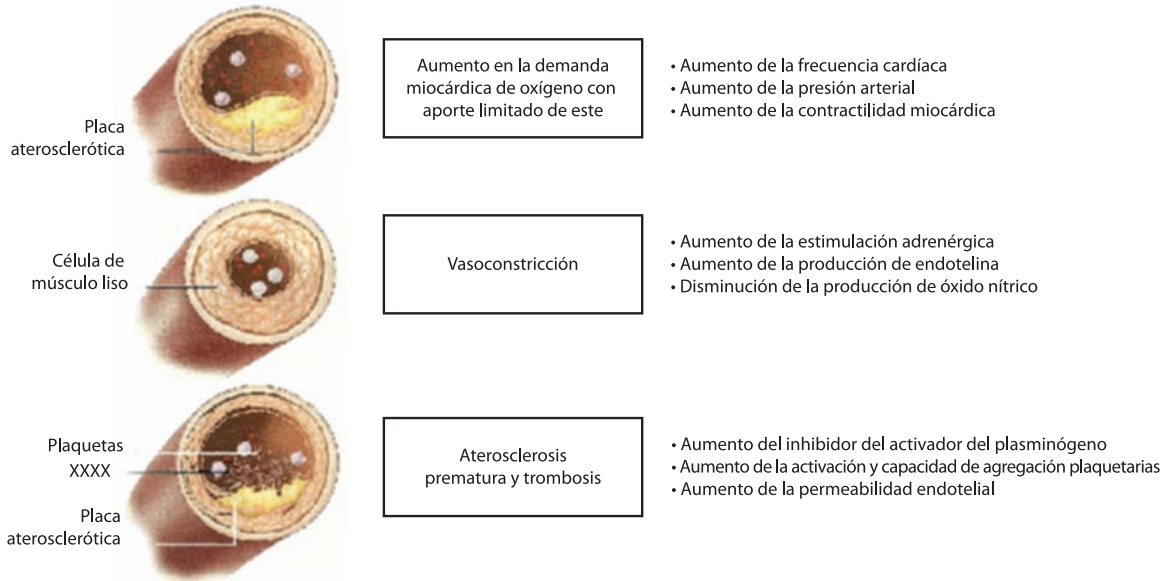


Figura 2. Mecanismos de producción de la cardiopatía isquémica por cocaína. Tomado de Braunwald E, Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D. *Tratado de Cardiología: texto de medicina cardiovascular. Versión en español de la 8ª ed. de la obra en inglés de Braunwald's Cardiology. Madrid, España: ELSERVIER, 2009,989-995, 1808-1811.*

Por lo antedicho la aspirina, el clopidogrel, los inhibidores del receptor IIB/IIIA de las plaquetas y los anticoagulantes deben ser indicados en el IM asociado a cocaína siguiendo las guías internacionales establecidas para el SCA no asociado al consumo de drogas e individualizando cada caso en particular.

La aspirina ha demostrado ser segura en la unidad de dolor precordial en pacientes con consumo de cocaína, por lo que su administración está indicada de manera rutinaria al ingreso en este tipo de pacientes como también su prescripción a largo plazo en pacientes que han sufrido un IM o que presentan evidencia de enfermedad coronaria^{4,6}.

4. TRATAMIENTO AL ALTA Y PREVENCIÓN SECUNDARIA

Afortunadamente, la tasa de IM y muerte cardiovascular en pacientes con dolor precordial asociado a cocaína es baja. El objetivo principal es el abandono de la droga. La tasa de reincidencia en el consumo se encuentra cercana al 60%. Por tal motivo, la cesación sostenida en el tiempo es un verdadero desafío y requiere un enfoque multidisciplinario. El tratamiento debe ser multifactorial a fin de evitar estas recurrencias proporcionando una intervención psicosocial adecuada⁶. Se debe apuntar también al control de los otros factores de riesgo, como el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión arterial y las dislipidemias. El tratamiento farmacológico debe seguir los lineamientos internacionales como se ha expuesto previamente. Respecto de los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y las estatinas, estas no presentan contraindicaciones relacionadas al consumo de cocaína. Los BB deben indicarse en aquellos pacientes con evidencia de enfermedad coronaria siempre que discontinúen el consumo de la droga.

El tratamiento antiplaquetario debe administrarse a pacientes con evidencia de enfermedad coronaria. La doble antiagregación debe seguir las indicaciones de las guías internacionales establecidas.

5. TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO Y ANGIOGRAFÍA CORONARIA

El tratamiento fibrinolítico en pacientes con sospecha de IM asociado al consumo de cocaína debe decidirse con precaución ya que no se dispone de un beneficio demostrado. El valor controvertido de los cambios eléctricos en el ECG y de los valores cuantitativos de CPK pueden generar un sobrediagnóstico con lo que la infusión de fibrinolíticos resultaría riesgosa. Por lo tanto el tratamiento fibrinolítico debe ser indicado a aquellos pacientes con diagnóstico certero de IM primario y en ausencia de disponibilidad de angiografía coronaria. La angiografía coronaria, si bien puede resultar en un sobrediagnóstico, permite determinar la anatomía coronaria, la presencia de trombos, vasoespasmos y enfermedad obstructiva con la posibilidad de ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno.

Los usuarios de cocaína tienen mayor incidencia de trombosis *intraestent*, por lo que se podría esperar un mayor beneficio con la implantación de *stents* liberadores de drogas respecto de los *stents* convencionales. Por otro lado, en la evaluación riesgo beneficio, estos pacientes tendrían menos adherencia al tratamiento médico. El abandono por propia voluntad del tratamiento antiagregante aumenta también el riesgo de trombosis *intraestent*, por lo tanto en este caso, el beneficio se inclinaría hacia el empleo de *stents* convencionales⁴⁻⁶. Dada la no despreciable tasa de abandono del tratamiento convencional de doble antiagregación que se verifica en

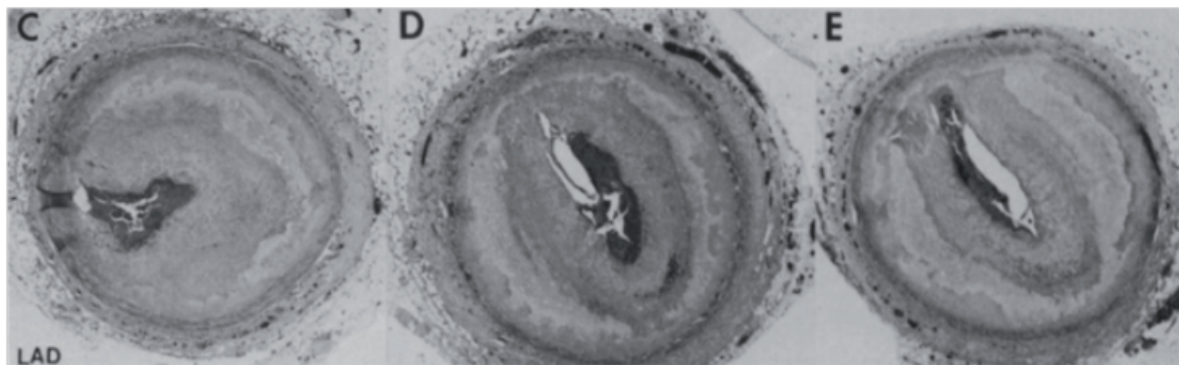


Figura 3. Imagen de secciónes transversales consecutivas de la arteria descendente anterior que muestra estrechamiento de su luz del 90 al 95 % por la placa aterosclerótica con obstrucción superpuesta por trombo plaquetario. Extraído de Kolodgie F, Virmani R, Cornhill J, Herderick E, Smialek J. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cell in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 17: 1553-1560.

Tabla 4. Resultados angiográficos en pacientes con dolor precordial/infarto de miocardio.

Nº	Contexto clínico	% IM#	Edad promedio	% hombres	Nº estudiados	% resultados angiográficos					
						N	NO	1V	2V	3V	T
364	DP asociado a cocaína ²⁷	7	47	73	40	62	--	18	16	4	--
90	Angiografía por DP ²³	30	42	69	90	50*	*	32	10	16	--
33	Angiografía para descartar IM ²⁸	36	37	79	33	40	21	21	12	6	--
91	IM asociado a cocaína ²⁶	100	33	88	54	45	--	31**	**	**	24
136	IM asociado a cocaína ²¹	100	38	80	52	33*	*	25	29	13	--
97	IM asociado a cocaína ²⁹	100	47	73	66	18	--	46	20	15	6

Tabla de elaboración propia con base en: Schwartz B, Rezkalla S, Kloner R. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation.* 2010;122:2558-256.

DP: dolor precordial. IM: infarto de miocardio. N: normal. NO: no obstructivo. 1V, 2V, 3V: lesiones de 1, 2 o 3 vasos. T: lesión de tronco.

#: definido por la elevación de CP-MB. *: el estudio no distinguía entre lesiones normales de lesiones no obstructivas. **: el estudio no distinguía entre lesiones de 1, 2 o 3 vasos.

este subgrupo de pacientes, debe preferirse la colocación de *stents* convencionales renunciando aun al beneficio de los liberadores de droga⁴.

DESARROLLO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES JÓVENES CONSUMIDORES DE COCAÍNA

Como se mencionó anteriormente, la cocaína posee diversos mecanismos de acción que pueden ocasionar finalmente cardiopatía isquémica (**Figura 2**). Tradicionalmente se ha descrito que la vasoconstricción coronaria por estimulación alfa-adrenérgica sumada al aumento de la demanda miocárdica de oxígeno conduce al SCA por una relación oferta-demanda deficiente. El tercer mecanismo descrito es la aterosclerosis coronaria acelerada, más frecuente en pacientes jóvenes con escasos factores de riesgo.

EVIDENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES CONSUMIDORES DE COCAÍNA

Diferentes estudios coinciden en que la incidencia de infarto de miocardio en pacientes consumidores de cocaína es del 6%. Debido al daño de origen multifactorial, es difícil establecer cuanto de este porcentaje es secundario a aterosclerosis. En 1991, Minor et al. publicaron en *Annals of Internal Medicine* una revisión de 114 pacientes con IM inducido por cocaína con el fin de dilucidar el mecanismo de acción más prevalente. De

este número original de pacientes, con una edad promedio de 32 años, se definió la anatomía coronaria en 92 de ellos por angiografía o autopsia. En 35 pacientes (38%) las coronarias resultaron sin lesiones significativas. En 2 pacientes se demostró la presencia de vasoespasmo coronario. Dentro de las primeras 12 horas del evento, la trombosis intracoronaria se evidenció en el 82% de las angiografías. Los autores concluyeron que el mecanismo por el cual la cocaína generó IM en pacientes con coronarias "normales" está vinculado a efectos simpaticomiméticos directos e indirectos que genera la droga, asociado a su efecto vasoconstrictor, procoagulante y protrombótico. Sin embargo, se planteó también la hipótesis que tras el consumo crónico de cocaína se genere el fenómeno de aterosclerosis acelerada²². En el mismo año se publicó un registro de autopsias realizado por Kologdie et al. desde junio 1987 a noviembre de 1988 con el fin de dilucidar el o los mecanismos por los cuales la cocaína genera isquemia miocárdica y muerte súbita cardíaca. Se analizaron los registros de 5.871 autopsias realizadas en Maryland y el norte de Virginia en Estados Unidos. De ellos, 495 pacientes (8,4%) tenían registros positivos toxicológicos para cocaína o historia reciente de abuso de la droga. De estos pacientes, 6 (1,2%) tuvieron oclusión trombótica coronaria, principalmente de la arteria descendente anterior (DA). Los resultados obtenidos fueron comparados con pacientes del mismo rango etario sin consumo de cocaína que fallecieron por muerte súbita (trombosis coronaria aguda); los resultados fueron determinantes.

Tabla 5. Características basales de los pacientes en estudio.

	Total: 156	Consumidores habituales de cocaína		p
		Sí (n: 78)	No (n: 78)	
Edad (años)	44±7	47±7	45±6	
Hombres	104 (66,7)	52 (66,7)	52 (67,7)	1,0
Raza:				0,57
Caucásicos	42 (26,9)	21 (26,9)	21 (26,9)	
Afroamericanos	112 (71,8)	57 (73,1)	55 (70,5)	
Otros	2 (1,3)	0	2	
Diabetes mellitus	18 (11,5)	9 (11,5)	9 (11,5)	1,0
Hipertensión arterial	82 (52,6)	43 (55,1)	39 (50,0)	0,63
Hiperlipidemia	29 (18,8)	16 (20,5)	13 (16,7)	0,68
Tabaquismo	115 (74,2)	62 (79,5)	53 (68,8)	0,15
Antecedentes familiares	43 (27,6)	19 (24,4)	24 (30,8)	0,47

Extraído de Ebersberger U, Sudarski S, Bamberg F, Tricarico F, Apfalter P, Schindler A, et al. Atherosclerotic plaque burden in cocaine users with acute chest pain: analysis by coronary computed tomography angiography. *Atherosclerosis* 2013;229: 443-448.

En los pacientes con trombosis coronaria asociada al consumo de cocaína se demostró que no presentaban accidente de placa pero tenían lesiones coronarias significativas, 5 de ellos tenían una obstrucción del 75% y con una edad promedio de 29±2 años (**Figura 3**). Las placas ateroscleróticas eran ricas en células musculares lisas y células espumosas. En contraste, los pacientes que fallecieron por muerte súbita cardíaca sin relación al consumo de cocaína presentaban accidente de placa aterosclerótica. El hallazgo más preponderante fue el aumento significativo del número de mastocitos en la adventicia de las coronarias de los consumidores de cocaína. Este incremento del número de mastocitos presentó una correlación positiva con el grado de estrechez de la luz de los vasos coronarios. Estos hallazgos llevaron a los autores a la conclusión de que, si bien el mecanismo de acción de la cocaína continuaba siendo desconocido, la presencia de mastocitos en la adventicia de los vasos coronarios de pacientes consumidores crónicos de la droga genera el inicio de una cascada de eventos que puede acelerar el proceso aterosclerótico. De esta manera se potencia también el vasoespasmo coronario, la trombosis y aumenta el riesgo de muerte súbita cardíaca. Se propuso la hipótesis de que los mastocitos favorecen la absorción de lípidos acelerando la formación de la placa de ateroma, las enzimas proteolíticas de sus gránulos pueden degradar el colesterol a lipoproteínas de baja densidad y estimular su captación por macrófagos estimulando la formación de células espumosas. Además, la histamina liberada por los mastocitos aumenta la permeabilidad de las células endoteliales favoreciendo la absorción de lípidos. Por lo expuesto, este registro no sólo demostró la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes jóvenes consumidores de cocaína, sino que además estableció una hipótesis probable del mecanismo involucrado¹⁰. A través de los resultados de este ensayo y de otros de similares características que se realizaron posteriormente es que se ha podido objetivar la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes jóvenes sin factores de riesgo para enfermedad cardiovascular consumidores de cocaína.

Tabla 6. Prevalencia de estenosis coronaria en pacientes consumidores de cocaína comparados con pacientes no consumidores.

	Total: 156	Consumidores habituales de cocaína		p
		Sí (n: 78)	No (n: 78)	
Estenosis moderada (25-50%)	35 (22,4)	18 (23,1)	17 (21,8)	0,85
Estenosis significativa (>50%)	14 (9,0)	10 (12,8)	4 (5,1)	0,09
Prevalencia de placas de cualquier tipo	66 (42,3)	38 (48,7)	28 (35,9)	0,11
Número de placas calcificadas		0,64±1,23	0,55±1,22	0,3
Volumen de placas calcificadas		103,4±206,8	93,3±262,1	0,72
Número de placas no calcificadas		0,26±0,63	0,17±0,57	0,18
Volumen de placas no calcificadas		38,5±52,2	36,9±42,2	0,7
Número de placas parcialmente calcificadas		0,41±0,61	0,17±0,41	<0,05
Volumen de placas parcialmente calcificadas		59,7±33,3	25,6±12,9	<0,05
Números de placas totales		0,44±0,88	0,29±0,83	<0,05
Volumen total		72,3±134,3	64,9±195,7	0,09

Extraído de Ebersberger U, Sudarski S, Bamberg F, Tricarico F, Apfalter P, Schindler A et al. Atherosclerotic plaque burden in cocaine users with acute chest pain: analysis by coronary computed tomography angiography. *Atherosclerosis* 2013; 229: 443-448. Los datos entre paréntesis se encuentran en % ± desviación estándar. Los volúmenes se encuentran en mm³.

En la **Tabla 4** se vuelcan los resultados de 6 estudios realizados a pacientes consumidores de cocaína que acudieron a la consulta por dolor precordial o IM donde se incluyen resultados de angiografía coronaria. En la misma se especifican las características generales de los ensayos que demostraron una incidencia comparativa variable de IM. Evaluando los resultados podemos objetivar el predominio de pacientes jóvenes y de sexo masculino. Además se evidencia una importante incidencia de lesiones angiográficamente significativas predominantemente de un solo vaso. En 2003, Kontos et al. publicaron un estudio sobre 90 pacientes que consultaron al servicio de emergencias por dolor precordial asociado al consumo de cocaína. Estos pacientes fueron estudiados mediante angiografía 5 semanas más tarde. De todos ellos, 45 (50%) presentaron lesiones angiográficamente significativas, tanto sea de la arteria nativa o del *bypass*. La enfermedad de 1 vaso estuvo presente en el 32% de los casos; de 2 vasos en el 10%; de 3 vasos en el 6% y la lesión del injerto en el 3%. Respecto de los pacientes que presentaban IM o troponina elevada, 77% tenían lesiones significativas. Por otro lado, 7 pacientes de 39 (18%) que no presentaban IM, troponina elevada o antecedentes de enfermedad coronaria tenían lesiones angiográficamente significativas. Los predictores de EC incluyeron IM previo, troponina elevada al ingreso e hipercolesterolemia. Los autores concluyeron en que las lesiones angiográficamente significativas predominaban entre aquellos pacientes con diagnóstico de IM y/o troponina elevada²³.

En 2013 se realizó en Australia un registro de las autopsias realizadas entre julio del año 2000 y diciembre del 2011 utilizando la base de datos del sistema médico forense de Australia. Se registraron aquellos pacientes fallecidos por muerte súbita con hallazgos de cocaína/*crack* o sus metabolitos durante la autopsia. El objetivo del análisis era determinar la prevalencia de la cardiotoxicidad de la cocaína y su papel en la génesis de la muerte súbita en comparación con otros factores asociados. Se hallaron 49 casos con resultados positivos para cocaína o sus metabolitos, quienes tenían una edad promedio de 30 años y eran en su mayoría hombres. De ellos, a 43 se les realizó una autopsia completa. Se detectaron 15 casos (31%) con evidencia de lesiones cardíacas, 11 de ellos con enfermedad coronaria, cardiomegalia en 5 de ellos, 2 con miocarditis y 1 con evidencia de necrosis en banda. La edad media de estos pacientes con lesiones cardíacas era de 39 años y el paciente más joven tenía 17 años. Se demuestra así que la cardiotoxicidad de la cocaína es independiente de la edad. Además, no se encontró ninguna asociación entre la dosis de droga y la incidencia de muerte súbita. El consumo concomitante de alcohol se encontró en un tercio de los casos con evidencia de incremento sinérgico de la cardiotoxicidad. Como conclusión se demostró que los fallecimientos de pacientes consumidores de cocaína son debidos principalmente a la cardiotoxicidad de la droga y raramente son causados por una acción tóxica directa.

Nuevamente, y en una población de diferentes características demográficas queda evidenciada la incidencia de aterosclerosis coronaria en pacientes jóvenes, en quienes el fallecimiento fue consecuencia de una suma de factores²⁴.

En el mismo año 2013 se publicó en la revista *Atherosclerosis* una revisión de casos de pacientes que consultaron al sistema de emergencias por dolor precordial asociado al consumo no ocasional de cocaína que no se encontraban cursando un SCA a quienes se les realizó angiogramía coronaria. Estos resultados fueron comparados con los de un grupo control de pacientes no consumidores de cocaína que consultaban por la misma sintomatología. El objetivo de esta revisión era evaluar la prevalencia, gravedad y composición de lesiones ateroscleróticas en pacientes con consumo regular de cocaína (al menos 3 veces al año). Se incluyeron 156 pacientes, 78 con consumo no ocasional de cocaína determinados por interrogatorio (23 de ellos se encontraban bajo la influencia del consumo agudo). Las características de ambos grupos no registraron diferencias significativas (**Tabla 5**), se analizaron el género, raza, síntomas y factores de riesgo cardiovascular. La edad promedio fue de 44 ± 7 años para el grupo de consumidores y 45 ± 6 años para el grupo control. Ambos con mayor prevalencia de sexo masculino.

Se evaluó la presencia y composición de placas ateroscleróticas. La anatomía se consideró normal cuando su luz tenía de 0 a 25% de estrechamiento, estenosis leve de 25-50% y significativa cuando la luz se estrechaba más de 50%. La prevalencia de estenosis coronaria no mostró diferencias signifi-

ficativas entre ambos grupos de pacientes (13% frente a 5%; $p > 0,05$). Sin embargo, los consumidores de cocaína tenían un número significativamente mayor de placas ateroscleróticas ($0,44 \pm 0,88$ frente a $0,29 \pm 0,83$; $p < 0,05$) y una mayor tendencia a la calcificación de las mismas ($0,64 \pm 1,23$ frente a $0,55 \pm 1,22$; $p > 0,05$) sin alcanzar la significación estadística (**Tabla 6**).

Los autores concluyeron que los consumidores de cocaína tienden a tener lesiones ateroscleróticas coronarias más pronunciadas y en un número mayor al compararlos con la población libre de consumo. No se estableció asociación entre el consumo crónico de cocaína y el volumen de la placa aterosclerótica. El riesgo de presentar un SCA podría estar vinculado a una mayor calcificación del árbol coronario. Pero estos resultados se consideraron para una descripción morfológica y no se puede determinar la calcificación como factor de riesgo, principalmente porque no se incluyeron en el estudio a pacientes que cursaban un SCA²⁵.

Los resultados de esta revisión no esclarecieron el mecanismo de acción de la cocaína respecto del desarrollo de enfermedad coronaria ni lograron establecer los grados de riesgo por la composición de las placas. Por otro lado, estos resultados concuerdan con una mayor tendencia a presentar lesiones significativas y calcificación de las placas.

DISCUSIÓN

Hace más de 100 años se produjo una expansión mundial en el consumo de cocaína por sus efectos anestésicos y estimulantes del sistema nervioso central^{1,2}. Las características del paciente consumidor son predominio del género masculino, jóvenes (entre 18 y 25 años), mayoritariamente etnia negra y tabaquistas⁶.

El infarto de miocardio tiene una incidencia del 6% en pacientes que concurren a la sala de emergencias por dolor precordial asociado al consumo de cocaína^{9,18}. El riesgo de padecer un infarto de miocardio en este contexto se encuentra aumentado 24 veces dentro de la primera hora del consumo¹⁹. Si bien la vía de administración más frecuentemente utilizada es la inhalación, todas pueden precipitar un evento isquémico a nivel del miocardio.

Con la publicación de Coleman et al. sobre el primer caso de IAM asociado a cocaína, se incentivó a la comunidad científica a iniciar una investigación profunda sobre la causa más representativa de esta misteriosa interacción. Inicialmente, se consideró al incremento del estímulo simpático y al aumento del consumo de oxígeno como un determinante de la isquemia miocárdica. A estos factores se asocian la vasoconstricción coronaria, la protrombosis y la contrarregulación a favor de los factores procoagulantes. Esta disfunción del endotelio vascular contribuye al accidente con rotura de la placa de aterosclerosis, seguida de isquemia e infarto de miocardio⁶.

En 1991, el registro prospectivo realizado por Kologdie et al. sobre un grupo de autopsias con registros positivos toxicológicos para cocaína o historia reciente de abuso de la droga

demostró que en un bajo porcentaje hubo oclusión trombótica coronaria. La obstrucción coronaria pertenecía principalmente a la arteria descendente anterior con una edad promedio de los pacientes de 29 ± 2 años. En cortes histopatológicos se determinó un aumento significativo del número de mastocitos en la adventicia del vaso. A partir de aquí se generó una hipótesis relacionada con el desarrollo prematuro de enfermedad coronaria en pacientes consumidores de cocaína¹⁰. A pesar del desarrollo de múltiples ensayos, no pudo establecerse una asociación certera entre el consumo de cocaína y el grado de enfermedad aterosclerótica. Uno de los postulados sostiene que el riesgo de presentar un SCA podría estar vinculado a una mayor calcificación del árbol coronario²⁵.

El objetivo principal del tratamiento en estos pacientes está representado por el abandono total del consumo de cocaína además del control de los factores de riesgo de enfermedad coronaria.

Las estrategias de tratamiento deben individualizarse ya que las tasas de reincidencia en el consumo son elevadas al igual que los porcentajes de abandono del tratamiento médico indicado.

CONCLUSIÓN

A la luz de la evidencia podemos afirmar que tanto la mortalidad como las tasas de complicaciones cardiovasculares li-

gadas al consumo de cocaína resultan ser significativas. La incidencia de IM asociado a cocaína es bien conocida, pero poco se avanzó para lograr determinar la génesis del desarrollo de enfermedad aterosclerótica en este contexto particular. Sin embargo, fue posible determinar mediante angiografía y el estudio de piezas de autopsias el aumento de la prevalencia de lesiones coronarias significativas presentes en pacientes jóvenes consumidores de cocaína a pesar de no presentar factores de riesgo cardiovasculares.

El tratamiento médico inicial y ambulatorio difiere del habitual para el SCA. Como se expuso durante el desarrollo del texto, el ejemplo paradigmático se encuentra representado por los betabloqueantes. En contraposición a un beneficio, estos fármacos, en contexto de consumo de cocaína, pueden aumentar la morbimortalidad al dejar la estimulación alfa-adrenérgica sin oposición. En cuanto al diagnóstico, es importante remarcar que tanto el síntoma anginoso como el ECG y los niveles de enzimas séricas pueden brindarnos datos inespecíficos que nos conduzcan a decisiones potencialmente lesivas para el paciente.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mario César Spennato por su colaboración en la confección de la presente monografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. *World Drug Report 2012. United Nations office for Drugs and Crime 2012. Disponible en: <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2012.html>*
2. *World Drug Report 2013. United Nations office for Drugs and Crime 2013. Disponible en: <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2013.html>*
3. Braunwald E, Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D. *Tratado de Cardiología: texto de medicina cardiovascular. Versión en español de la 8ª ed. de la obra en inglés de Braunwald's Cardiology. Madrid, España: ELSEVIER, 2009;989-995,1808-1811.*
4. Schwartz B, Rezkalla S, Kloner R. *Cardiovascular Effects of Cocaine. Circulation. 2010;122:2558-2569.*
5. Freire Castroseiros E, Penas Lado M, Castro Beiras A. *Cocaína y corazón. Puesta al día: Patología del corazón de origen extracardiaco (VIII). Revista española de Cardiología. 1998; 51: 396-400.*
6. McCord J, Jneid H, Hollander J, De Lemos J, Cercek B, Hsue P et al. *Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. Circulation. 2008;117:1897-1907.*
7. Lange R, Hillis D. *Cardiovascular complications of cocaine use. NEJM. 2001; 345: 351-358.*
8. Kloner R, Rezkalla S. *Cocaine and heart. N Engl J Med 2003;348:6: 487-8.*
9. Hollander J, Hoffman R, Gennis P, Fairweather P, DiSano M, Schumb D et al. *Prospective multicenter evaluation cocaine-associated chest pain: Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. Acad Emerg Med 1994;1:330-9.*
10. Kolodgie F, Virmani R, Cornhill J, Herderick E, Smialek J. *Increase in atherosclerosis and adventitial mast cell in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. J Am Coll Cardiol. 1992;17:1553-1560.*
11. Diercks D, Fonarow G, Kirk J, Hollander J, Weber J, Wynne J et al. *Illicit stimulant use in a United States heart failure population presenting to the emergency department (from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module). Am J Cardiol, 2008; 102: 1216-1219.*
12. Alvarez C, Pettinari M, Nijensohn S, Killinger C, Milei J, Chiale P. *Miocardiopatía dilatada por consumo de cocaína. Revista argentina de Cardiología. 2000; 68; 5: 729-733.*
13. Doval H, Tajer C. *Evidencias en Cardiología: De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. 7ª edición. Buenos Aires: EDIMED-GE-DIC, 2013:327-331,923.*
14. Hsue P, Salinas C, Bolger A, Benowitz N, Waters D. *Acute aortic dissection related to crack cocaine. Circulation 2002;105:1592-1595.*
15. Eagle K, Isselbacher E, DeSanctis R. *Cocaine-related aortic dissection in perspective. Circulation 2002; 105: 1529-1530.*
16. Coleman D, Ross T, Naughton J. *Miocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. West J. Med. 1982; 136: 444-446.*
17. Kontos M, Schmidt K, Nicholson C, Ornato J, Jesse R, Tatum J. *Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi in patients with cocaine-associated chest pain. Ann Emerg Med. 1999; 33: 639-645.*

18. Weber J, Chudnofsky C, Boczar M, Boyer E, Wilkerson M, Hollander J. Cocaine-associated chest pain: How common is myocardial infarction? *Acad Emerg. Med.* 2000; 7: 873-877.
19. Mittelman M, Mintzer D, Maclure M, Tofler G, Sherwood J, Muller J. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999; 99: 2737-2741.
20. Weber J, Shofer F, Larkin G, Hollander J. Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. *N Engl J Med.* 2003; 348: 510-517.
21. Hollander J, Hoffman R, Burstein J, Thode H. Cocaine-Associated Myocardial Infarction Study Group. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1081-1086.
22. Minor R, Scott B, Brown D, Winniford M. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med.* 1991; 115: 797-806.
23. Kontos M, Jesse R, Tatum J, Ornato J. Coronary angiographic findings in patients with cocaine-associated chest pain. *J Emerg Med* 2003; 24: 9-13.
24. Pilgrim J, Woodford N, Drummer O. Cocaine in sudden and unexpected death: a review of 49 post-mortem cases. *Forensic Sci Int.* 2013; 227: 52-59.
25. Ebersberger U, Sudarski S, Bamberg F, Tricarico F, Apfaltrer P, Schindler A et al. Atherosclerotic plaque burden in cocaine users with acute chest pain: analysis by coronary computed tomography angiography. *Atherosclerosis* 2013; 229: 443-448.
26. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med.* 1992;10:169-177.
27. Mohamad T, Kondur A, Vaitkevicius P, Bachour K, Thatai D, Afonso L. Cocaine-induced chest pain and beta-blockade: an inner city experience. *Am J Ther.* 2008;15:531-535.
28. Om A, Warner M, Sabri N, Cecich L, Vetrovec G. Frequency of coronary artery disease and left ventricle dysfunction in cocaine users. *Am J Cardiol.* 1992;69:1549-1552.
29. Mohamad T, Niraj A, Farah J, Obideen M, Badheka A, Kondur A, et al. Spectrum of electrocardiographic and angiographic coronary artery disease findings in patients with cocaine-associated myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2009;20:332-336.
30. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med.* 1992;10:169-177.