



Revisión

EFECTOS CARDIOVASCULARES EN USUARIOS DE COCAÍNA

Cardiovascular effects in cocaine users

Asdrúbal Cortés Valerio¹, Federico Cortés Bejarano², Jazmín Quesada Campos³, Juan Diego Vargas Cedeño⁴, Daniel Xu Carranza⁵

- (1) Médico y Cirujano. Especialista en Cardiología. Clínicas Asembis. Correo electrónico: silco31@hotmail.com
- (2) Médico y Cirujano. Hospital La California. Correo electrónico: fe_co_07@hotmail.com
- (3) Médico y Cirujano. Hospital La California. Correo electrónico: jazmin-qc@hotmail.com
- (4) Médico y Cirujano. Hospital Nacional de Niños. Correo electrónico: juandivc@hotmail.com.
- (5) Médico y Cirujano. Hospital México. Correo electrónico: danielxc08@gmail.com.

Recibido: Enero 2019 | Aceptado: Abril 2019

RESUMEN

La cocaína es una sustancia psicoactiva ampliamente utilizada de forma recreativa. El uso indiscriminado de esta sustancia genera múltiples consultas a los servicios de emergencias, principalmente debido a sus efectos cardiovasculares. Los mecanismos fisiopatológicos actúan principalmente en sistema nervioso simpático, cardiomiocito, plaquetas, canales de sodio y potasio, entre otros. El objetivo principal de esta revisión es demostrar los efectos cardiovasculares asociados al uso de la cocaína.

Palabras clave: Cocaína, toxicidad cardiovascular, dolor torácico

ABSTRACT

Cocaine is a psychoactive substance widely used recreationally. The indiscriminate use of this substance generates multiple consultations to the emergency services, mainly due to its cardiovascular effects. The physiological mechanisms act mainly in sympathetic nervous system, cardiomyocyte, platelets, sodium and potassium channels, among others. The main objective of this review is to demonstrate the cardiovascular effects associated with the use of cocaine.

Keywords: Cocaine, cardiovascular toxicity, chest pain



INTRODUCCIÓN

La cocaína es un estimulante con importantes efectos psicoactivos, además de ser un agente simpaticomimético poderoso y su uso es ilegal. El sistema cardiovascular es uno de los más afectados, tanto por su uso habitual como esporádico, asociando complicaciones tales como arritmias, isquemia, disección de aorta, cardiomiopatía, entre otras. Así mismo la cocaína es la droga que más asistencias genera en los diferentes servicios de emergencias (SEM), siendo responsable de más del 60% de las consultas al SEM relacionadas con el consumo de drogas¹. La finalidad de esta revisión es analizar su impacto sobre el sistema cardiovascular a modo general, siendo de particular interés sus efectos deletéreos en la salud.

Historia

La cocaína es originaria de América central y del sur. Es el principal alcaloide extraído de las hojas del arbusto *Erythroxylum coca*. El uso de sus hojas se remonta a épocas anteriores a los 1500 a.c en que los Incas las masticaban para aumentar el vigor físico y la capacidad de trabajo. En 1859, Albert Niemann aisló e identificó a la cocaína como componente activo de las hojas de coca². En 1884, Karl Koller la introdujo como un anestésico local para cirugías oculares, y luego Sigmund Freud estudió de manera extensa las propiedades psicoactivas de la cocaína. En 1886 se reportaron las primeras complicaciones secundarias a su uso. Para 1914 en Estados Unidos se restringió de forma exclusiva para el uso médico. En 1982

se reportó el primer caso de infarto agudo al miocardio (IAM) secundario al uso de cocaína. En algunos países actualmente aún puede utilizarse como vasoconstrictor y anestésico local³.

Epidemiología

En Costa Rica, según datos del Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA) desde el año 1990 hasta el 2015 ha habido un aumento en el porcentaje de personas que han consumido alguna cantidad de cocaína. Sin embargo, en los últimos 8 años la prevalencia del consumo activo de cocaína ha disminuido. Su distribución según el género ha predominado en hombres. Así mismo, se ha observado que para el 2015 la edad media de inicio de consumo de cocaína es de 20.1 años. La provincia con mayor porcentaje de hombres que han consumido cocaína en el último mes es Puntarenas, para el año 2015, mientras tanto que el mayor porcentaje de mujeres que consumen cocaína se encuentran en Heredia. En el 2017, un total de 863 personas fueron atendidas en servicios IAFA y 486 personas en organizaciones no gubernamentales⁴.

En comparativa con Estados Unidos, para el 2009, la cocaína era la segunda droga ilícita más usada. Entre 1990 y 2008 el número de personas que consumía cocaína al menos una vez en el último año incrementó un 14%⁵, con un costo anual de admisiones hospitalarias por más de \$83 millones⁶. Según los datos suministrados por el IAFA y los datos epidemiológicos previamente mencionados de Estados Unidos, se

evidencia la importancia de evaluar el impacto sobre los efectos cardiovasculares tanto agudos como crónicos del uso de cocaína.

Farmacocinética y farmacodinámica

La cocaína es un alcaloide natural, que se absorbe por las mucosas y se metaboliza en el hígado, por esterasas plasmáticas y mediante la hidrólisis no enzimática, produciéndose metabolitos inactivos hidrosolubles con poca capacidad de atravesar barrera hematoencefálica como el benzoilecgonina y

ecgoninametiléster. La norcocaína, por su parte representa un 5–10% de los metabolitos producidos por estas vías, y es la única a la cual se le ha documentado ser un compuesto activo. Los metabolitos inactivos son excretados por vía renal, permaneciendo en el organismo hasta 72 horas posteriores al consumo, lo que permite su detección ante su sospecha diagnóstica^{2,3,7}. El inicio de los síntomas y la duración de los mismos varían según la vía de administración como se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Cinética de la cocaína².

Cinética de la cocaína			
Vía	Inicio	Pico	Duración
Inhalada (pulmonar)	3 – 5 seg.	1 – 3 min.	5 – 15 min.
Intravenosa	10 – 60 seg.	3 – 5 min.	20 – 60 min.
Mucosa nasal	1 – 5 minutos	15 – 20 min.	60 – 90 min.
Gastrointestinal	>20 min.	>90 min.	>180 min.

La dosis mortal por vía intravenosa para el adulto es de 1 gramo por toxicidad directa sobre el miocardio. La dosis de abuso promedio por vía inhalada vía oral se estima entre 8.7 mg y 14 mg pero puede ser del orden de los 200 mg y la dosis letal de cocaína se encuentra entre 0.5 gramos y 1.5 gramos (cada línea tiene de 15 mg a 25 mg)⁸.

La cocaína actúa como antagonista competitivo inhibiendo la recaptación presináptica de diferentes neurotransmisores, fundamentalmente noradrenalina, dopamina y serotonina, aumentando así la concentración de estas sustancias en las hendiduras sinápticas, lo que determinaría una mayor disponibilidad de los mismos para su unión a receptores. Se ha

acumulado evidencia que la cocaína tiene múltiples efectos a nivel cardiovascular, los cuales se detallarán más adelante².

Complicaciones

La cocaína tiene múltiples efectos que acontecen de forma simultánea en diferentes órganos y sistemas. Aunque sus eventos farmacológicos son complejos, el evento fisiopatológico inicial consiste principalmente en la unión de la cocaína con las proteínas de membrana, en las cuales se incluyen transportadores, receptores y canales de iones mediados por voltaje⁵. Como vimos anteriormente la cocaína es un potente simpaticomimético al inhibir la recaptación de neurotransmisores los cuales incrementarán la actividad de los receptores postsinápticos. De esta forma la cocaína



simultáneamente aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así mismo produce aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, resistencias vasculares y con efecto de bloqueo sobre canales de sodio y potasio. Los efectos cardiovasculares de la cocaína están mediados por una

compleja interrelación en diferentes vías^{5,10}. Clínicamente dichos efectos cardiovasculares de la cocaína se presentan de diversas maneras. A continuación vamos a clasificar las consecuencias a corto y largo plazo⁹.

Tabla 2. Complicaciones cardiovasculares⁹.

Complicaciones cardiovasculares a corto plazo	Complicaciones cardiovasculares a largo plazo
Dolor torácico asociado a cocaína	Aterosclerosis
Isquemia o infarto miocárdico	Cardiomiopatía y falla cardíaca
Accidente cerebrovascular isquémico/hemorrágico	Diseccción aórtica
Arritmias	Endocarditis

Dolor torácico (DT)

Es particularmente común. Aproximadamente 40% de los pacientes que consultan al SEM posterior al uso de cocaína refieren DT, en algunos casos acompañándose de complicaciones graves¹¹. Fisiopatológicamente, se puede explicar debido a una serie de eventos como aumento de la demanda miocárdica de oxígeno aunado a una disminución de la oferta de oxígeno por disminución del volumen sanguíneo capilar miocárdico. Clínicamente, es un dolor que puede tener características isquémicas, frecuentemente anginoso asociando síntomas vasovagales y disnea, haciéndolo difícil de diferenciar de un infarto agudo miocárdico (IAM). La mayoría de estos pacientes con dicha sintomatología típicamente son hombres jóvenes, que pueden no presentar otros factores de riesgo cardiovascular, excepto el tabaquismo¹⁷. Reportes de la frecuencia varían según los estudios, se dice que alrededor de 0.7% a 6% de

estos pacientes con DT su dolor se debe a un IAM^{9, 12, 13}.

Isquemia e infarto

Se ha evidenciado que existe una relación entre el uso de cocaína y el IAM. El riesgo de IAM se incrementa hasta 24 veces durante la primera hora posterior al uso de cocaína en personas con bajo riesgo¹⁴. Sin embargo, no existe relación directa entre cantidad usada, ruta de administración y frecuencia de uso de la cocaína con el IAM¹⁶. Datos del NHANESIII demostraron que el riesgo de padecer un IAM no fatal en la población de 18 a 45 años es de 25%, es decir, 1 de cada 4 infartos en personas jóvenes se relaciona al uso frecuente de cocaína¹⁵.

Se han establecido diversos mecanismos por los que se producen infartos de miocardio asociados al consumo de cocaína (IAMC). Estos incluyen activación simpaticomimética, vasoespasmo coronario, disfunción endotelial, trombosis y aterosclerosis acelerada.

La activación simpaticomimética propia de la cocaína conlleva un efecto inotrópico y cronotrópico positivo, lo cual implica un mayor consumo de oxígeno. Tanto los bloqueadores alfa y beta adrenérgicos están presentes en las arterias coronarias pero con una distribución diferente. Las arterias coronarias epicárdicas tienen un mayor porcentaje de receptores alfa, mientras que las arterias coronarias de menor calibre están equipadas de receptores beta los cuales median relajación. Aunque se encuentran tanto receptores alfa-1 y alfa-2 de las arterias epicárdicas, son los alfa-2 los que median la constricción, su gran expresión en dicha vasculatura tiene como resultado final vasoconstricción coronaria. Igualmente, la cocaína estimula la liberación del vasoconstrictor endotelial conocido como Endotelina-1, con consecuente desbalance entre los efectos vasoconstrictores y vasodilatadores. Los pacientes consumidores poseen marcadores de actividad plaquetaria aumentada, donde la cocaína y sus metabolitos producen secreción endotelial de factor Von Willebrand (fVW), el que tendría directa relación con la formación de puentes plaquetarios. Esta mayor secreción de fVW puede tener un posible mayor efecto en la microcirculación miocárdica. La disfunción endotelial juega un rol predominante. Así mismo, en los estados pro coagulantes inducidos por la cocaína se ha visto mayor liberación de gránulos alfa por las plaquetas, fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno. Se han descrito múltiples marcadores de disfunción endotelial, existiendo

alteración de la producción de óxido nítrico y de la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa con predisposición a mayor infiltración leucocitaria, aumentando así el factor tisular y disminuyendo la expresión del inhibidor del factor tisular. Todo lo anterior predispone a aterosclerosis acelerada y un estado protrombótico^{9, 12, 17, 18, 19}.

Accidente cerebrovascular

Diferentes estudios han demostrado controversia con respecto a la relación de los accidentes cerebrovasculares (ACV) con el uso de la cocaína. Diversas investigaciones han asociado el uso de la cocaína con apoplejías tanto isquémica como hemorrágica y con una tendencia hacia una población más juvenil (menos de 60 años). Los mecanismos por los cuales la cocaína puede llevar a AVC son similares a los anteriormente mencionados, estos se incluyen: hipertensión aguda, disfunción endotelial, lesión vascular, estado protrombótico, alteración del flujo sanguíneo cerebral y vasoconstricción de las arterias cerebrales mediante el bloqueo de los canales de sodio. Así mismo, se ha demostrado en estudios recientes realizados por Su et al y otros autores, que la cocaína induce apoptosis en las células vasculares cerebrales, por ende, debilitando la pared del vaso y predisponiendo a disección o ruptura por efecto de trauma menor o por hipertensión inducida por la misma cocaína. A grandes rasgos, particularmente el crack parece no tener una predilección por el tipo de ictus, mientras que el clorhidrato de cocaína causa mayormente



hemorragia subaracnoidea e intracerebral. El ictus hemorrágico es más común durante el consumo activo de cocaína y durante picos de hipertensión en donde la cefalea después del consumo es un primer signo de alarma^{7, 9, 20, 21}.

Arritmias

Parte del efecto arritmogénico relacionado con el consumo de la cocaína es debido a efectos directos sobre algunos canales iónicos a nivel cardíaco, generando la inhibición de canales de sodio voltaje-dependiente y de canales rectificadores rápidos de potasio, pudiendo a su vez estimular o inhibir a los canales de calcio tipo L. La disminución de la velocidad de conducción miocárdica del impulso eléctrico, es un factor de riesgo conocido de arritmogénesis con un rol importante en la toxicidad por cocaína. Los consumidores tienden a una incidencia mayor de arritmias, como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, ritmo idioventricular acelerado, bloqueo atrioventricular (AV) y muerte súbita. Clásicamente los mecanismos arritmogénicos pueden agruparse en 2 categorías principales, por formación anormal o incrementada del impulso y por reentrada. Es importante evidenciar que el tono simpático aumentado combinado con la isquemia miocárdica y la prolongación de la repolarización cardíaca vuelven al miocardio un sustrato predisponente a eventos arritmogénicos^{2, 17, 22}.

Usualmente en el electrocardiograma se pueden evidenciar cambios que por lo general se dan de forma concomitante con otras drogas.

Los siguientes son cambios electrocardiográficos más comúnmente descritos asociados al consumo de cocaína:

- 1) Cambios en el intervalo P-R: Existe evidencia contradictoria, sin embargo, el hallazgo que se ha encontrado mayormente es disminución del intervalo P-R, aunque en algunos casos se ha visto prolongación con bloqueos AV de diversos grados².
- 2) Ensanchamiento del complejo QRS: En ensayos clínicos se reportaron ensanchamientos en una tasa de hasta 6%. Este fenómeno ha sido atribuido a un bloqueo de rama derecha, un trastorno indeterminado de la conducción intraventricular o como parte de un patrón de Brugada².
- 3) Elevación del segmento ST: Alrededor de un 7.2% de los pacientes con DT van a presentar elevación del segmento ST debido a IAM².
- 4) Prolongación del intervalo Q-T: La evidencia es contradictoria, algunos ensayos clínicos muestran que es infrecuente, sin embargo, reportes de casos han descrito numerosos episodios de prolongación del Q-T con asociación frecuente a "torsión de puntas". Es importante recalcar que en 50% de estos casos habían alteraciones hidroelectrolíticas concomitantes o uso concurrente de fármacos que

- aumentan el riesgo de prolongar el intervalo Q-T de manera independiente^{2, 22}.
- 5) Patrón de Brugada: Reportes de casos lo han asociado al uso de cocaína, algunos autores han sugerido que la cocaína desenmascara una canalopatía subyacente^{2, 23}.
 - 6) Arritmias supraventriculares: Fundamentalmente taquicardia sinusal, y otras descritas como taquicardia supraventricular, fibrilación atrial y bradicardia sinusal².
 - 7) Arritmias ventriculares: Al igual que en casos anteriores es más frecuentemente descrito en reporte de casos que en ensayos, presentándose como taquicardia ventricular y fibrilación ventricular².

A continuación se mencionarán las complicaciones crónicas:

Aterosclerosis

La aterosclerosis es frecuentemente observada en pacientes que utilizan cocaína. En estudios post mortem se ha encontrado hallazgos de enfermedad coronaria inclusive en consumidores jóvenes. En un estudio de aterosclerosis coronaria en pacientes jóvenes con IAM se comparó la prevalencia de la misma con y sin uso de cocaína. Se logró evidenciar que la aterosclerosis coronaria era común, y más difusa y severa en los usuarios de cocaína. Fisiopatológicamente, la cocaína produce disfunción endotelial, y existe un desbalance entre la endotelina y el óxido nítrico, los

cuales juegan un papel en la activación y reclutamiento leucocitario, lo cual lleva a un desajuste en la homeostasis vascular. Además, la cocaína aumenta la expresión de moléculas de adhesión celular e incrementa la migración leucocitaria, permitiendo la permeabilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) debido al compromiso de la barrera endotelial. Todos estos pasos juegan un papel en la progresión del proceso aterosclerótico^{19, 24, 25}.

Miocardiopatía y falla cardíaca

La cocaína puede producir una depresión aguda de la función cardíaca, aún sin IAM, debido a efecto tóxico sobre miocardio, miocarditis o ambas. La intoxicación aguda de cocaína disminuye la contractilidad miocárdica y la fracción de eyección, aumentando la presión tele diastólica y volumen tele sistólico del ventrículo izquierdo. Los mecanismos por los cuales se genera la lesión del músculo cardíaco son: Infarto previo, estrés oxidativo y el más importante es el efecto tóxico de la estimulación catecolaminérgica, esta debido a que hay un aumento rápido de catecolaminas produciendo injuria del miocito con disfunción secundaria a disrupción de la homeostasis del calcio y bandas de contracción miocárdica, inclusive pudiéndose manifestar en casos muy aislados como en una miocardiopatía de Takotsubo. Otra forma de génesis de la miocardiopatía es debido a la toxicidad de los contaminantes contenidos en la cocaína, como metales pesados. Es importante recalcar que la miocardiopatía



dilatada por consumo de cocaína es una enfermedad reversible en estadios tempranos pero recurre rápidamente al retomar el consumo, un dato a tomar en cuenta debido a que la mayoría de consumidores son crónicos^{12, 17, 27, 27}.

Diseción aórtica

Se debería considerar en pacientes con dolor torácico severo asociado a consumo de cocaína. La mayoría de estos pacientes tienden a ser jóvenes e hipertensos con escaso control. Se piensa que el aumento en los niveles de catecolaminas inducido por cocaína posiblemente lleva a una elevación en las fuerzas de tensión de cizallamiento, aumentando la predisposición a los desgarros de la íntima y la diseción aórtica. El hematoma aórtico intramural y la diseción arterial coronaria también se han reportado en casos de abuso de cocaína²⁴.

Endocarditis

El uso de cocaína por vía intravenosa es un factor de riesgo independiente de padecer enfermedad valvular, viéndose favorecido este escenario por la inmunosupresión secundaria y el compromiso del estado general. La endocarditis infecciosa puede ser tanto sobre válvulas izquierdas como derechas, aunque en contraste con el resto de drogas intravenosas, tiene una predilección por válvulas cardíacas izquierdas. El mecanismo

fisiopatológico puede involucrar el efecto pro coagulante de la cocaína y el daño endotelial producido por la droga y los contaminantes²⁴.

CONCLUSIÓN

La cocaína es la sustancia ilegal que más visitas al SEM ocasiona. Según datos del IAFA el costo económico de sustancias psicoactivas para el año 2011 representó cerca de \$551.095.458,51 (quinientos cincuenta y un millones noventa y cinco mil cuatrocientos cincuenta y ocho dólares). La última encuesta realizada en el 2015 por el IAFA, demostró que para el último mes en el cual se realizó el estudio, 0.4% de la población había consumido cocaína²⁸. Debido a estos datos recopilados, resulta de suma importancia haber realizado una revisión de las complicaciones cardiovasculares del uso de cocaína. Desde 1990 su consumo aumentó, pero desde hace 8 años se ha observado una disminución en su uso. No obstante, a pesar de estos resultados alentadores en los últimos años con respecto a su consumo, consideramos que se deben continuar los esfuerzos sobre la revisión de las complicaciones cardiovasculares, así como la educación hacia la población en aras de reducir aún más su uso, ya que la cocaína supone un costo para el estado y acarrea una importante morbimortalidad en la población usuaria.

Referencias

1. Galicia, M., Nogué, S., Burillo-Putze, G. (2013, Noviembre 14). Diez años de asistencias urgentes a consumidores de cocaína en España.

Medicina Clínica, 1-5. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos.

2. Politi, M., Fallabrino, L., Abella, D., Cortínez, E., Crippa, E., Failo, M.. (2013, 13 de Junio). Comparison of

Frequency of Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Heart Failure Using versus Not Using Cocaine. *Revista Iberoamericana de Arritmología*, 4, 1-2. 19 de Marzo 2018, De PubMed Base de datos.

3. Peña, L., Arroyante, C., Aristizábal, J., Gómez, U. (2010). Intoxicación Aguda por Cocaína, *Toxicología Clínica*, 379-388. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas.

4. IAFA. (2016, octubre 10). Consumo de Cocaína en Población General. 2018, marzo 17, de IAFA Sitio web:

<http://datosabiertos.iafa.go.cr/dashboards/19675/consumo-de-cocaina-en-poblacion-general/>

5. Turillazzi, E., Bello, S., Neri, M., Pomara, C., Riezo, I., Fineschi, V. (2012). Cardiovascular Effects of Cocaine: Cellular, Ionic and Molecular Mechanisms. *Current Medicinal Chemistry*, 19, 5664-5676. 2018, Marzo 19, De PubMed Base de datos.

6. Suraj Maraj, MD; Vincent M. Figueredo, MD; D. Lynn Morris, MD. (2010, Enero 12). Cocaine and the Heart. *Wiley InterScience*, 33,5, 264–269. 19 de Marzo 2018, De PubMed Base de datos.

7. Havakuk, O., Rezkalla, S., Kloner, R. (2017, Mayo 8). The Cardiovascular Effects oh Cocaine. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 101-113. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos

8. Garro, K. (2011, Septiembre). COCAÍNA: ACTUALIZACIÓN MÉDICO LEGAL. *Medicina Legal de Costa Rica*, Volumen 28 (2), 57-62. 2018, Marzo 19, De Pubmed Base de datos.

9. Stankowski, R.V., Klonerb, R. A. & Rezkallac S. H. (2015, Agosto).

Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends In Cardiovascular Medicine*, Volume 25, p475-566. 2018, Marzo 19, De Pubmed Base de datos

10. Gurudevan, S. V., Nelson, M.D, Rader, F., Tang, X., Lewis, J., Johannes, J., Belcik, J. T., Elashoff, R. M., Lindner, J. R. & Victor, R.G. (2013, Agosto 6). Cocaine-Induced Vasoconstriction in the Human Coronary Microcirculation New Evidence From Myocardial Contrast Echocardiography. *Circulation, Journal American Heart Association*, Volumen 128, 598-604. 2018, Marzo 19, De Pubmed Base de datos.

11. McCord, J. Jneid, H. Hollander, J. De Lemos, J. Cercek, B. Hsue, P. Gibler, B. Ohman, M. Drew, B. Phillippides, G. Newby, K. (2008, abril 8.). Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction. *The American Heart Association*, 117, 1897-1907. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos.

12. Schwartz, B., Rezkalla, S., & Kloner, R. (2014, octubre 27). Cardiovascular Effects of Cocaine. *Circulation*, 122, 2558-2569. 19 de Marzo 2018, De PubMed Base de datos.

13. Finkel, J. Marhefka, G. (2011, Diciembre 01). Rethinking Cocaine-Associated Chest Pain and Acute Coronary Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings*, 86, 1198-1207. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos.

14. Phang, K.W. & Wood, A. (2014, Septiembre 8). Cocaine use and delayed myocardial ischaemia and/or infarction. *BMJ Case Report*. 2018, Marzo 19, Pubmed.

15. Qureshi, Adnan., Fareed, M., Suri, K., Guterman, L., Hopkins, N. (2000, Septiembre 19). Cocaine Use and the Likelihood of Nonfatal Myocardial



- Infarction and Stroke. *Circulation*, 103, 502-506. 2018, Marzo 6, De PubMed Base de datos.
16. Lange, R. Hillis, L. (2001, agosto 2.). Cardiovascular Complications of Cocaine Use. *The New England Journal of Medicine*, 345, 351-358. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos
17. Rener, A. & Figueroa, S. (2014, Abril 1.). Efectos cardiovasculares de la cocaína. *Revista Uruguaya de Cardiología*, vol. 29, pp. 60-66. 2018, Marzo 19, De Pubmed Base de datos.
18. Fuenzalida. A., Valdebenito, M. & Fajuri, A. (2014, Agosto 4). Infarto agudo al miocardio asociado al uso de cocaína ¿una entidad diferente?. *Revista Chilena de Cardiología*, Vol. 33, 123-126. 2018, Marzo 19. De Pubmed Base de datos
19. Talarico, G., Crosta, M., Giannico, M., Summaria, F., Caló, L., Patrizi, R. (2017, Enero 14). Cocaine and coronary artery disease: a systemic review of the literature. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 18, 291-294. 2018, Marzo 19, De PubMed Base de datos.
20. Dabbouseh, N. Ardelth, A.. (2011, abril 8.). Cocaine mediated apoptosis of vascular cells as a mechanism for carotid artery dissection leading to ischemic stroke. Elsevier Ltd., 77, 201-203. 2018, marzo, De PubMed Base de datos.
21. Bachi, K., Mani, V., Jeyachandran, D., Fayad, Z.A., Goldstein, R.Z. & Alia-Klein, N. (2017, Julio). Vascular disease in cocaine addiction. *Atherosclerosis*, Volumen 262, 154–162. 2018, Marzo 19, De Pubmed Base de datos.
22. Magnano, A., Talathoti, N., Hallur, R., Jurus, D., Dizon, J., Holleran, S., Bloomfield, D., Collins, E., Garan, H. (2006). Effect of Acute Cocaine Administration on the QTc Interval of Habitual Users. *Am J Cardiol*, 97, 1244-1246. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos.
23. Ramirez, F.D., Femenía, F., Simpson. C.S., Redfearn, D.P., Michael, K.A. & Baranchuk, A. (2014, Enero 10). Electrocardiographic findings associated with cocaine use in humans: a systematic review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, Volumen 10, 105-127. 2018, Marzo 19, De Pubmed Base de datos.
24. L., Afonso, T., Mohammada, & D., Thataib. (2007). Crack Whips the Heart: A Review of the Cardiovascular Toxicity of Cocaine. *American Journal of Cardiology*, 100, 1040 –1043. 19 de Marzo 2018, De PubMed Base de datos
25. R., Patrizi, V., Pasceri, A., Sciahbasi, F., Summaria, G., Rosano, & E., Liyo.. (May 16, 2006). Evidence of Cocaine-Related Coronary Atherosclerosis in Young Patients With Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 47, No. 10, 2006, 2118–29. 19 de Marzo del 1028, De PubMed Base de datos.
26. Arora, S. Alfayoumi, F. Srinivasan, V. (2006, June). Transient Left Ventricular Apical Ballooning After Cocaine Use: Is Catecholamine Cardiotoxicity the Pathologic Link?. *Mayo Clinic Proceedings*, 81, 829-832. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos
27. Nguyen P, Kamran H, Nasir S, Chan W, Shah T, Deswal A, Bozkurt B, "Comparison of Frequency of Cardiovascular Events and Mortality in patients With Heart Failure Using versus Not Using Cocaine", *The American Journal of Cardiology* (2017), doi:

- 10.1016/j.amjcard.2017.03.034.
28. Carvajal, M., Calvo, Z., Dobles, A., Valverde, R. (2011). Impacto Económico del Consumo de Sustancias Psicoactivas en Costa Rica, 2011. San José, Costa Rica: IAFA.
29. Espana, C., Pastori, L., Pekle, G., Fernidand, V., Mushiyevev, S. (2015, junio 14). Early use of beta blockers in patients with cocaines associated chest pain. *IJC Heart and Vasculature*, 8, 167-169. 2018, marzo 19, De Pub Med Base de datos.
30. Satran, A., Bart, B., Henry, C., Murad, M., Talundar, S., Satran, D., Henry, T. (2005, Mayo 16). Increased Prevalence of Coronary Artery Aneurysms Among Cocaine Users. *Coronary Heart Disease*, 111, 2424-2429. 2018, Marzo 19, De PubMed Base de datos.
31. Mohamad, T., Kondur, A., Vaitkevicius, P., Bachour, K, Thatai, D., Alfonso, L. (2008). Cocaine-Induced Chest Pain and B blockade: An Inner City Experience. *American Journal of Therapeutics*, 15, 531-535. 2018, Marzo 19, De PubMed Base de datos.
32. Lemos, P. (2007, Mayo 16). Hidden Drugs, Hidden Risks—Is Cocaine Use a New Risk Factor for Stent Thrombosis?. *Wiley InterScience*, Vol 69, 959–960. 2018, Marzo 19. De Pubmed Base de datos.
33. McKee, S. A., Applegate, R. J., Hoyle, J. R., Sacrinty, M. T., Kutcher, M. A., & Sane, D. C. (2007, Abril 1). Cocaine use is associated with an increased risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal*, Volumen 154, Número 1, 160-164. 2018, Marzo 19. De Pubmed Base de datos.
34. Sum Poon, S. Nawaytou, O. Hing, A. Field, M. (2017, marzo 18). Giant Aortic Thrombus in the Ascending Aorta and Perforation of Bowel Associated With Cocaine Use. *The Society of Thoracic Surgeons*, 104, 219-220. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos
35. Hollander, J. Shih, R. Hoffman, R. Harchelroad, F. Phillips, S. Brent, J. Kulig, K. Thode, H. (1997, febrero). Predictors of Coronary Artery Disease in Patients with Cocaine-associated Myocardial Infarction. *The American Journal of Medicine*, 102, 158-163. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos.
36. Pérez, G. Salvaggio, F. Zamar, S. Porcile, R. (2013, diciembre). Infarto agudo de miocardio y cocaína: tres modelos fisiopatológicos. *Revista Argentina de Cardiología*, 81, 543-547. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos.
37. Norris, K. Thornhill-Joynes, M. Robinson, C. Strickland, T. Alperson, B. Witana, S. Ward, H. (2001, setiembre). Cocaine Use, Hypertension, and End-Stage Renal Disease. *American Journal of Kidney Diseases*., 38, 523-528. 2018, marzo 19., De PubMed Base de datos.
38. Singh, V. Rodriguez, A. Thakkar, B. Savani, G. Patel, N. Badheka, A. Cohen, M. Alfonso, C. Mitrani, R. Viles-Gonzalez, J. Goldberg, J.. (2017, enero 4). Hospital Admissions for Chest Pain Associated with Cocaine use in the United States. *The American Journal of Medicine*, 130, 688-698. 2018, marzo 19, De PubMed Base de datos.
39. Gili, M. Ramírez, G. Béjar, L. López, J. Franco, D. Sala, J. (2013, noviembre 6). Trastornos por cocaína e infarto agudo de miocardio, prolongación de estancias y exceso de costes hospitalarios. *Revista Española de Cardiología*, 67, 545-551. 2018, marzo



- 19, De PubMed Base de datos.
40. Xavier, C., Antoni, C., Robert, M., Jordi, S., Arantza, S., & Antoni, B. (2011, enero 24). Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and inhospital outcomes. *European Heart Journal*, 32, 1244–1250. 19 de marzo 2018, De PubMed Base de datos.
41. Hoffman, R. (2007, octubre 26). Cocaine and β -Blockers: Should the Controversy Continue?. *Annals of Emergency Medicine*, 51, 127-129. 19 de Marzo 2018, De PubMed Base de datos
42. Zhu, W., Wang, H., Wei, J., Sartor, G.C., Bao, M.M., Pierce, C.T., Wahlestedt, C.R., Dykxhoorn, D.M. & Dong, C. (2018, Febrero 28). Cocaine Exposure Increases Blood Pressure and Aortic Stiffness via the miR-30c-5p-Malic Enzyme 1-Reactive Oxygen Species Pathway. *Hypertension*, Volumen 71, 752-760. 2018, Marzo 19, De Pubmed Base de datos
43. M, Imazio. (2014). Cartas al Editor. *Revista Española de Cardiología*, 67(11), 963-969. 19 de Marzo del 2018, De PubMed Base de datos
44. C., Brecklin, A., Gopaniuk-Folga, T., Kravetz, S., Sabah, A., Singh, J., Arruda, & G., Dunea. (1998). Prevalence of Hypertension in Chronic Cocaine Users. *American Journal of Hypertension*, 11, 1279–1283. 19 de Marzo del 2018, De PubMed Base de datos.
45. Phillips, K., Luk, A., Soor GS., Abraham, JR., Leong, S., Butany, & J. (2009). Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*, 9(3), 177-96. 19 de Marzo 2018, De PubMed Base de datos.
46. Haney, M., Gunderson, EW., Jiang, H., Collins, ED., Foltin, & RW. (2010). Cocaine-specific antibodies blunt the subjective effects of smoked cocaine in humans.. *Society of Biological Psychiatry*, 1;67(1), 59-65. 19 de Marzo 2018, De PubMed Base de datos
47. Nasser AF, Fudala PJ, Zheng B, Liu Y, Heidbreder C.. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of RBP-8000 in cocaine abusers: pharmacokinetic profile of rbp-8000 and cocaine and effects of RBP-8000 on cocaine-induced physiological effects.. *American Society of Addiction Medicine*, 33(4), 289-302. 19 de Marzo del 2018, De PubMed Base de datos.
48. Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J., Fauci, A., Long, D., Loscalzo, J.. (2016). *Harrison Principios de Medicina Interna*. United States of America: McGraw-Hill
49. Martinez. M, Sanchez, A., Toledo, E., Faulin. J . (2014). *Bioestadística Amigable*. España: Elsevier.
50. Darío Córdoba. (2006). *Toxicología*. Colombia: Manual Moderno.