

COCAINA E INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

CLARA INES MANRIQUE RODRIGUEZ*

*MEDICA TOXICOLOGA CLINICA U de A.

I. ORIGEN Y QUIMICA

La cocaína es un alcaloide natural que se encuentra en las hojas del arbusto *Erythroxylon coca*.

Químicamente la cocaína es la benzoilmetilecgonina; la ecgonina es una base aminoalcohólica íntimamente relacionada con la amopina, el aminoalcohol de la atropina. La cocaína es así un éster del ácido benzoico y una base que contiene nitrógeno.

Es un polvo blanco de sabor amargo y que provoca insensibilidad gustativa por sus propiedades anestésicas.

La cocaína puede consumirse en forma de:

- Hoja de coca: masticadas junto a sustancias alcalinizantes. Es la forma tradicional en los países andinos. Su concentración es del 1%.

- Pasta de coca: contiene sulfato de cocaína y se fuma ("bazuco"). Su concentración es del 40-85%.

- Clorhidrato de cocaína: Es termolábil, para uso por vía intranasal o intravenosa. Su concentración es del 12-75%.

- Cocaína base: en forma de base libre (free base) o de crack. Ambas pueden administrarse por inhalación (calentamiento con mecheros) y la segunda fumada (mezclada con tabaco u otras sustancias). Su concentración es del 30-80%.

En los países productores continúa el uso tradicional de mascar las hojas. Su aplicación médica es muy limitada, aunque se utiliza esporádicamente como anestésico tópico en cirugía ocular o del oído.

La administración intrapulmonar, en forma de inhalación o fumada, produce efectos muy intensos y más rápidos que la vía intravenosa, por lo que se genera una mayor compulsión al consumo y un elevado potencial de dependencia.

II. MECANISMO DE ACCION

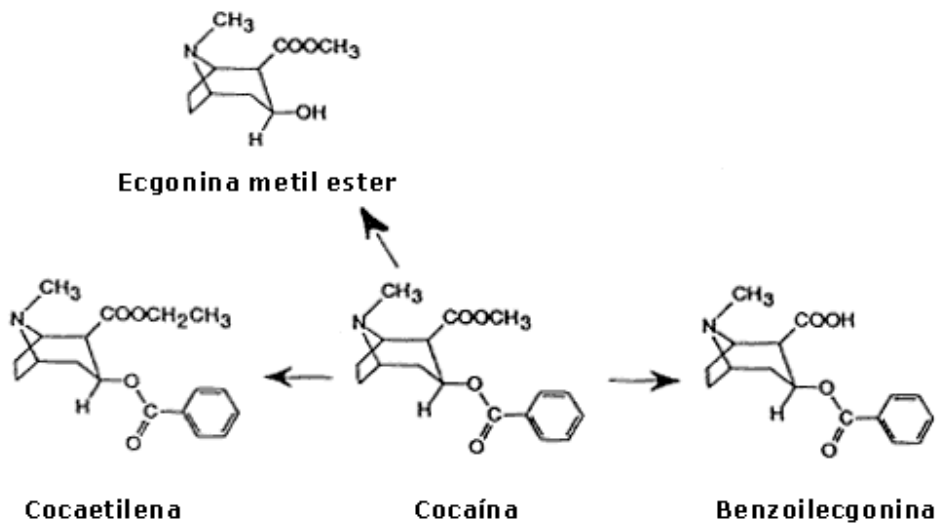
La cocaína inhibe específicamente al transportador de monoaminas de la membrana neuronal. Por ello, impide la recaptación de los neurotransmisores (especialmente dopamina, pero también serotonina y noradrenalina) incrementando, en consecuencia, sus concentraciones en el espacio sináptico y aumentando los efectos inducidos por estos neurotransmisores.

Los efectos euforizantes y la dependencia a la cocaína se explican por su acción en los circuitos cerebrales de recompensa, aumentando la concentración de dopamina en el núcleo accumbens.

La cocaína es además un anestésico local del tipo éster como la tetracaína, benzocaína y procaína. Bloquea los canales de Na⁺ dependientes de voltaje y por ello impide la entrada de Na⁺ en respuesta a la despolarización y la conducción nerviosa.

III. CINÉTICA

- A. Absorción: Fumada o administrada por vía intravenosa, produce sus efectos en segundos y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) a los 2-5 minutos. Por vía intranasal el efecto máximo es a los 15- 30 minutos y la C_{max} a los 30-45 minutos. La biodisponibilidad oral es baja (30%).
- B. Distribución: Se distribuye ampliamente, con un volumen de distribución de 2 L/kg. Pasa la barrera placentaria.
- C. Metabolismo: En ausencia de alcohol, los principales metabolitos son la benzoilecgonina (BE) y la ecgonina metil éster (EME), ambos inactivos. El metabolismo a EME se debe a esterasas hepáticas y plasmáticas (pseudocolinesterasa), y la BE se forma por hidrólisis espontánea y por una carboxilesterasa hepática. En presencia de alcohol etílico, la carboxilesterasa transforma la cocaína en cocaetilena (benzoiletilococaína), que tiene una actividad similar a la cocaína.



- D. Eliminación: Sólo un 1-5% se elimina sin transformar en orina. La BE y la EME son principalmente eliminados en la orina. Tras una dosis de cocaína, se puede detectar BE durante 48-72 horas. La semivida de eliminación de la cocaína es de 0.5-1.5 h.

IV. DOSIS TOXICAS

Dosis de 50-100 mg intranasales o 15-30 mg intravenosos, producen una euforia clara. Las dosis de 0.5-1 g intranasales u orales pueden ser letales, pero se han descrito casos de muerte tras el consumo de 20 mg intranasales.

La dosis letal de cocaína disminuye en presencia de alcohol, posiblemente por la presencia de mayores concentraciones plasmáticas de cocaína y la aparición de cocaetileno, metabolito cardiotoxico.

V. INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO INDUCIDO POR COCAINA

La cocaína ha sido relacionada con varias complicaciones a nivel cardiovascular entre los que se encuentran cardiomiopatía, miocarditis, arritmias, endocarditis, disección aortica; sin embargo la complicación más frecuente es el infarto agudo del miocardio (IAM).

En 1982 Coleman reportó por primera vez la asociación del uso de la cocaína con el IAM y posteriormente se han documentado varios reportes de esta asociación. Se ha descrito que el riesgo en la primera hora posterior al uso de la cocaína de presentar un evento isquémico agudo cardiaco aumenta 24 veces. Su ocurrencia no está relacionada con la dosis, cantidad, ruta de administración ni frecuencia de uso. Es por esto que en todo paciente que consulte al servicio de urgencias con dolor precordial no traumático se debe cuestionar el uso de cocaína previo al evento.

La prevalencia de IAM en usuarios de cocaína que consultan por dolor precordial es del 6%. Estos pacientes generalmente son jóvenes, de sexo masculino, no blancos, generalmente fumadores de cigarrillo y consumidores de alcohol. Se ha evidenciado que entre el 25 y el 50% de los pacientes con IAM inducido por cocaína no presentan enfermedad arterial coronaria previa.

1. PATOFISIOLOGIA:

Se ha descrito como multifactorial e incluye uno o más de los siguientes elementos:

a. Incremento de la demanda miocárdica de oxígeno: ya que por su efecto α -adrenérgico incrementa la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad ventricular izquierda

b. Vasoconstricción de las arterias coronarias: por su efecto α -adrenérgico tanto de arterias normales como enfermas, siendo su efecto más pronunciado en estas últimas, aún más si el paciente es fumador. Al mismo tiempo la cocaína incrementa la producción endotelial de endotelina-1 (un potente vasoconstrictor) y disminuye la producción de óxido nítrico (un poderoso vasodilatador). Los efectos de la cocaína se han evidenciado desde pocos minutos posterior a su uso hasta tan tardío como 4 días aún sin evidenciar concentraciones séricas de cocaína pero explicadas por el efecto vasoconstrictor de sus metabolitos.

c. Aterosclerosis acelerada y trombosis: Se ha evidenciado un incremento en la activación plaquetaria y en su agregabilidad al igual que un incremento en la concentración del inhibidor de la activación del plasminógeno, el cual promueve la

formación de trombos. Los usuarios de cocaína tienen niveles elevados de proteína C reactiva, factor von Willebrand y fibrinógeno que también contribuyen a la trombosis.

Estudios in vitro han demostrado que la cocaína causa alteraciones estructurales en la barrera endotelial, incrementando su permeabilidad a lipoproteínas de baja densidad y la expresión de moléculas de adhesión endotelial y migración leucocitaria, las cuales se han asociado con la progresión de la aterosclerosis.

2. MANIFESTACIONES CLINICAS:

Las complicaciones cardiovasculares causan frecuentemente síntomas en los usuarios de cocaína llegando a ser tan altas como el 56% de los pacientes que consultan al servicio de urgencias con dolor precordial. Principalmente se manifiesta con dolor precordial, disnea, ansiedad, palpitaciones, náuseas y diaforesis. Como vemos son síntomas difíciles de diferenciar frente a otras causas de patología cardiovascular y es por esto importancia recalcar que frente a un paciente joven con dolor precordial se debe interrogar siempre sobre el uso de cocaína como causa desencadenante de su episodio agudo.

3. DIAGNOSTICO:

El diagnóstico del paciente con IAM inducido por cocaína presenta dificultad por varias razones: primero el cuadro clínico como vimos es inespecífico y siempre debemos tener en cuenta las otras causas de dolor precordial que puede producir la cocaína enunciadas anteriormente; segundo el electrocardiograma (EKG) en muchos de estos pacientes puede ser anormal aún en ausencia de IAM, se ha evidenciado que entre el 56 al 84% de estos pacientes presentan cambios electrocardiográficos anormales dados por trastornos de la repolarización precoz ya que son pacientes jóvenes e hipertrofia ventricular izquierda; y aún mas hasta un 43% de estos pacientes sin IAM presentan cambios electrocardiográficos con criterios de iniciación de reperfusión cardíaca. Se ha encontrado que la sensibilidad del EKG es del 36% con una especificidad del 90%, un valor predictivo positivo del 18% y negativo del 96%. La tercera razón para su dificultad diagnóstica radica en que la concentración sérica de creatinfosfoquinasa (CPK) no constituye un real indicador de patología cardíaca ya que en la mitad de los pacientes sin IAM se encuentra elevado debido a la rabdiomiólisis. Es por esto que se ha propuesto el uso de la troponina como un indicador más sensible y específico para la detección de IAM.

Las complicaciones secundarias al IAM inducido por cocaína son relativamente raras, y ocurren en las primeras 12 horas del evento isquémico presentándose entre el 4 al 17% arritmias ventriculares, 5 al 7% falla cardíaca congestiva y muerte en menos del 2% de los pacientes. Su baja incidencia se explica por su presentación en jóvenes y generalmente previamente sanos. Sin embargo es importante anotar que la reincidencia en el uso de la cocaína aumenta la probabilidad de presentar un nuevo episodio isquémico agudo y de presentar alguna de sus complicaciones.

Se debe tomar muestra de orina para determinar metabolitos de la cocaína (benzoilecgonina, cocaetileno, ecgonina, ecgonina metil-éster).

Adicionalmente solicitar HLG, pH y gases arteriales, glucemia, ionograma incluyendo magnesio, ALT y AST, BUN, creatinina, citoquímico de orina.

Posibles hallazgos: Leucocitosis con neutrofilia, hiperglucemia, hiponatremia, hipercalemia, hipermagnesemia, aumento de transaminasas y creatinina.

VI. TRATAMIENTO

Existen medicamentos de primera línea recomendados por las guías de la AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology) que son las benzodiacepinas, aspirina y nitratos.

Las benzodiacepinas (diazepam 5-10 mg IV (niños: 0.2 a 0.5 mg/kg) cada 5-10 minutos hasta lograr la mejoría) reducen la frecuencia cardíaca, tensión arterial y ansiedad. La aspirina previene la formación de trombos y los nitratos revierten la vasoconstricción producida por la cocaína limitando el tamaño del IAM y reduciendo las posibles complicaciones.

Siempre se debe colocar oxígeno ya que se ha evidenciado que limita la isquemia miocárdica y realizar un monitoreo cardíaco continuo.

Pacientes quienes a pesar de las medidas anteriores persisten con síntomas y según los cambios electrocardiográficos que presenten se recomienda el tratamiento de segunda línea que consiste en fentolamina, un bloqueador de los canales de calcio o agentes trombolíticos.

La fentolamina es un antagonista α -adrenérgico que mejora la vasoconstricción inducida por la cocaína y mejora los cambios electrocardiográficos de isquemia. El uso de tan bajas dosis como 1 mg, puede evitar los efectos hipotensores que presenta la fentolamina manteniendo el efecto anti-isquémico. En estudios animales los bloqueadores de los canales de calcio previenen las arritmias cardíacas y protege contra el IAM sin embargo su uso esta discutido ya que en varios estudios se ha demostrado que incrementa la toxicidad en el sistema nervioso central y la mortalidad. Por ello se recomienda su uso solo cuando los medicamentos de primera línea no funcionan y previa administración de dosis adecuadas de benzodiacepinas para protección nerviosa.

Los beta-bloqueadores, uno de los pilares en el tratamiento del IAM no relacionado con la cocaína, están CONTRAINDICADOS en usuarios de cocaína; ya que se ha evidenciado que estos medicamentos aumentan la vasoconstricción coronaria inducida por la cocaína, incrementan la tensión arterial y frecuencia cardíaca, incrementa el riesgo de convulsiones y disminuye la supervivencia. Se han realizado estudios con β -bloqueadores puros (propranolol) y con α y β -bloqueadores (labetalol) sin encontrar buenos resultados. Actualmente se han reportado estudios con Carvedilol ya que es un β -bloqueador con mayor actividad α con potentes propiedades antioxidantes y vasodilatadoras y se ha evidenciado la seguridad de su uso en pacientes con IAM inducido por cocaína. Sin embargo se requieren de mas estudios para realizar la recomendación de su uso por lo tanto hasta ahora NO hacen parte del tratamiento agudo.

Las arritmias ventriculares se tratan con amiodarona 5 a 10 mg/kg en bolo durante 15 a 30 minutos seguido de una infusión IV de 10 mg/kg/día durante 24 a 72 horas. El uso de lidocaína, es controvertido ya que reduce el umbral convulsivo y comparte el mismo mecanismo de acción sobre la conducción cardíaca.

Si a pesar del tratamiento anterior persiste la elevación del ST en el EKG control, considerar angioplastia primaria; si la elevación no se documentó en el EKG inicial se debe considerar trombolisis.

Por último siempre se debe insistir en la suspensión del consumo de cocaína y en la modificación de factores de riesgo (suspensión de alcohol, cigarrillo, control hipertensión, diabetes y dislipidemias asociadas) que impida la progresión de la enfermedad cardiovascular y la aparición de nuevos eventos isquémicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Benzaquen B. Cohen V et al. Effects of cocaine on the coronary arteries. American Heart Journal 2001;142(3):402-410.
2. Derlet R. W. y cols. Cocaine- associated myocardial ischemia. N Engl. J Med 1996;334:534
3. Damodaran S. Cocaine and beta-blockers: the paradigm. Euro j inter med 2010;21:84-86
4. Egred M and Davis G. Cocaine and the heart. Postgrad Med J 2005;81:568-571.
5. Farooq M, Bhatt A and Palet M. Neurotoxic and cardiotoxic effects of cocaine and ethanol. Journal of medical toxicology 2009;5(3):134-138.
6. Galasko Gavin. Cocaine, a risk factor for myocardial infarction. Journal of cardiovascular risk 1997;4:185-190.
7. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland HA, Hoffman RS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9a. Edición. MacGraw Hill; 2011Chapter 76: Cocaine; 1091-1102.
8. Hollander Judd. Cocaine-associated myocardial infarction. Journal of the royal society of medicine 1996;89:443-447.
9. Hollander Judd. The management of cocaine associated myocardial ischemia. N Engl. J Med 1995;333:1267-1272.
10. Lange R and hillis D. Cardiovascular complications of cocaine use. NEngl JMed 2001;345(5):351-357.
11. Leikin J. Cocaine and b-adrenergic blockers: A remarriage after a decade-long divorce? Crit Care Med 1999; 27:688-689.
12. Maraj S, Figueredo V and Morris L. Cocaine and the heart. Clin. Cariol. 2010;33(5):264-269.
13. McCord J, Jneid H et al. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: A scientific statement from the American Heart Association (AHA) acute cardiac care committee of the council on Clinica Cardiology. Circulation 2008;117:1897-1907.
14. Phillips K et al. Cocaine cardiotoxicity; a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. Am J Cardiovasc Drugs 2009;9(3):177-196.
15. Rangel C; Shu R et al. β -blockers for chest pain associated with recent cocaine use. Arch Inter Med 2010;170(10):874-879.
16. Rezcalla S and Kloner R. Cocaine-induced acute myocardial infarction. Clinical Medicine & Research 2007;3:172-176.