

Efectos cardiovasculares en usuarios de cocaína

Cardiovascular effects in cocaine users



¹Dr. Federico Cortés Bejarano

Hospital La California, San José, Costa Rica
fe_co_07@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-8116-0900>

²Dr. Paul Francois Guislain Ribas

Hospital La California, San José, Costa Rica
drpguislain@solumedcr.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9318-5694>

³Dra. Jazmín Victoria Quesada Campos

Hospital La California, San José, Costa Rica
jazmin-qc@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4211-6437>

RECIBIDO

18/03/2019

CORREGIDO

28/03/2019

ACEPTADO

09/04/2019

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 el sistema nervioso simpático, cardiomiocito, plaquetas, canales de sodio y potasio, entre otros. La cocaína sigue siendo altamente prevalente y accesible en la población general y dada su toxicidad cardiovascular, existe un imperativo de salud pública para educar a la población con el fin de reducir su uso y morbilidad asociada.

PALABRAS CLAVE: cocaína; dolor torácico; infarto del miocardio; arritmia.

ABSTRACT

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

¹Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 15305. Correo: fe_co_07@hotmail.com.

²Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Código médico: 15421. Correo: drpguislain@solumedcr.com.

³Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: 15340. Correo: jazmin-qc@hotmail.com.



is still highly prevalent and accessible in the general population and given its cardiovascular toxicity, there is a public health imperative to educate the population in order to reduce their use and associated morbidity and mortality.

KEYWORDS: cocaine; chest pain; myocardial infarction; arrhythmia.

INTRODUCCIÓN

La cocaína es una sustancia psicoactiva, ilegal, además de ser un agente simpaticomimético poderoso. El aparato cardiovascular es uno de los sistemas más afectados, tanto por su uso habitual como esporádico, con 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 urgencias (SEM), siendo responsable de más del 60% de las consultas al SEM relacionadas con el consumo de drogas (1). 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 del arbusto *Erythroxylon coca*. El uso de sus hojas se remonta a épocas anteriores a los 1500 a.c en que los Incas lo 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 coca (2). En 1884, Karl Koller la introdujo como un anestésico local para cirugías oculares, y luego Sigmund Freud estudió

de manera extensa sobre 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 local (3).

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 en el último mes. 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 gubernamentales (4).

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 millones (6). 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 extraído de las hojas de *Erythroxylon coca*, es absorbido por las mucosas y se metaboliza por el hígado, esterases plasmáticas y mediante la hidrólisis no enzimática, produciéndose metabolitos inactivos hidrosolubles con poca capacidad de atravesar barrera hematoencefálica como el Benzoyl ecgonina y Ecgonina metil éster. 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. La excreción de los metabolitos inactivos es por vía renal, permaneciendo en el organismo por 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 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.

FUENTE: Politi, M., Fallabrino, L., Abella, D., Cortínez, E., Crippa, D., & Failo, M. (2013). Complicaciones arrítmicas del consumo de cocaína. Revista Iberoamericana de Arritmología, 2013:4(1), 40–55

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 adelante (2).

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 voltaje (5). Como se mencionó anteriormente, la cocaína es un potente simpaticomimético al inhibir la recaptación de neurotransmisores, los cuales incrementarán la actividad de los receptores pos sinápticos. De esta forma, la cocaína simultáneamente aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así mismo produce aumento de la demanda miocárdica, 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 de diferentes vías (5,9). Clínicamente dichos efectos cardiovasculares de la cocaína se presentan de diversas maneras, a continuación se clasificarán en consecuencias a corto y a largo plazo (10). Ver **TABLA 2**.

A. Complicaciones cardiovasculares a corto plazo

- **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 graves (11). 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 tabaquismo (12). 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(10,13,14).

TABLA 2. Complicaciones cardiovasculares

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	Dissección aórtica
Arritmias	Endocarditis

Fuente: Stankowski, R. V., Kloner, R. A., & Rezkalla, S. H. (2015). Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 25(6), 517–526.

- **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 riesgo (15). Sin embargo, no existe relación directa entre cantidad usada, ruta de administración y frecuencia de uso de la cocaína con el IAM (16). 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 cocaína (17). 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 (10,12,14,18,19).

- **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. En grandes rasgos, particularmente el crack parece no tener una predilección por el tipo de ictus, mientras que el hidrocloreuro 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 (7,10,20,21).

- **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, 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 (2,12,22). Usualmente electrocardiográficamente se pueden evidenciar cambios que por lo general se dan de forma concomitante de 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 grados (2).
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 Brugada (2).
3. **Elevación del segmento ST:** alrededor de un 7.2% de los pacientes con DT van a presentar elevación del segmento ST debido a IAM (2).

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 (21,23).

6. Arritmias supraventriculares: fundamentalmente taquicardia sinusal, pero también se ha descrito taquicardia supraventricular, fibrilación atrial y bradicardia sinusal (2,23).

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 ventricular (2).

B. Complicaciones cardiovasculares a largo plazo

- **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, más difusa y severa en los usuarios de cocaína. Fisiopatológicamente, la cocaína produce una disfunción endotelial, 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, adicionalmente 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 (12,14,26,27).

- **Diseccción 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 diseccción aórtica. El hematoma aórtico intramural y la diseccción arterial coronaria también se han reportado en casos de abuso de cocaína (24).
- **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 contaminantes (24).

CONCLUSIONES

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 cocaína (28). Debido a estos datos recopilados, resulta de suma importancia realizar 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, se considera que se debe continuar los esfuerzos sobre la divulgación de sus 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 a la población usuaria.

REFERENCIAS

1. Galicia M, Nogué S, Burillo-Putze G. Diez años de asistencias urgentes a consumidores de cocaína en España. *Medicina Clínica*. 2014 Oct;143(7):322-326. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.023>
2. Politi M, Fallabrino L, Abella D, Cortínez E, Crippa D, Failo M. Complicaciones arrítmicas del consumo de cocaína. *Revista Iberoamericana de Arritmología*. 2013 06 30;4(1):40-55. <https://doi.org/10.5031/v4i1.ria10216>
3. Peña L, Arroyante C, Aristizábal J, Gómez U. *Toxicología Clínica (1a ed.)*. Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones Biológicas. 2010.
4. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. Consumo de Cocaína en Población General [Internet]. Costa Rica: Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia; 2016 Octubre 10 [2019 Marzo 02]. Disponible en: <http://datosabiertos.iafa.go.cr/dashboards/19675/consumo-de-cocaína-en-población-general/>
5. Turillazzi E, Bello S, Neri M, Pomara C, Riezzo I, Fineschi V. Cardiovascular Effects of Cocaine: Cellular, Ionic and Molecular Mechanisms. *Current Medicinal Chemistry*. 2012; 19(33): 5664–5676. <https://doi.org/10.2174/092986712803988848>
6. Maraj S, Figueredo VM, Lynn D. Cocaine and the Heart. *Clinical Cardiology*. 2010; 33(5): 264–269. <https://doi.org/10.1002/clc.20746>
7. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The Cardiovascular Effects of Cocaine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70(1): 101–113. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.014>
8. Garro K. Cocaína: actualización medico legal. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2011; 28(2), 57-62. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152011000200007&lng=en
9. Gurudevan SV, Nelson MD, Rader F, Tang X, Lewis J, Johannes J, Victor RG. Cocaine-Induced Vasoconstriction in the Human Coronary Microcirculation. *Circulation*. 2013; 128(6): 598–604. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002937>
10. Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015; 25(6): 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.12.013>
11. McCord J, Jneid H, Hollander JE, De Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Newby LK. Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008; 117(14): 1897–1907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188950>
12. Rener A, Figueroa S. Efectos cardiovasculares de la cocaína: A propósito de dos casos. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2014; 29(1): 60-66.
13. Finkel JB, Marhefka GD. Rethinking Cocaine-Associated Chest Pain and Acute Coronary Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011; 86(12):1198–1207. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0338>
14. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular Effects of Cocaine. *Circulation*. 2010; 122(24): 2558–2569. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569>
15. Phang KW, Wood A. Cocaine use and delayed myocardial ischaemia and / or infarction. *Case Reports*. 2014; bcr2014206492. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2014-204599>
16. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular Complications of Cocaine Use. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(5): 351–358. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450507>
17. Qureshi AI, Suri MFK, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine Use and the Likelihood of Nonfatal Myocardial Infarction and Stroke. *Circulation*. 2001; 103(4): 502–506. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.4.502>

18. Fuenzaiida A, Valdebenito M, Fajuri A. Infarto agudo al miocardio asociado al uso de cocaína: ¿una entidad diferente?. *Revista chilena de cardiología*. 2014; 33(2): 123–126. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602014000200006>
19. Talarico GP, Crosta ML, Giannico MB, Summaria F, Calò L, Patrizi R. Cocaine and coronary artery diseases. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017; 18(5): 291–294. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000511>
20. Bachi K, Mani V, Jeyachandran D, Fayad ZA, Goldstein RZ, Alia-Klein N. Vascular disease in cocaine addiction. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.019>
21. Dabbouseh NM, Ardelt A. Cocaine mediated apoptosis of vascular cells as a mechanism for carotid artery dissection leading to ischemic stroke. *Medical Hypotheses*. 2011; 77(2): 201–203. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.011>
22. Magnano AR, Talathoti NB, Hallur R, Jurus DT, Dizon J, Holleran S, Garan H. Effect of Acute Cocaine Administration on the QTc Interval of Habitual Users. *The American Journal of Cardiology*. 2006; 97(8): 1244–1246. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.11.046>
23. Ramirez FD, Femenía F, Simpson CS, Redfearn DP, Michael KA, Baranchuk A. Electrocardiographic findings associated with cocaine use in humans: a systematic review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2012; 10(1): 105–127. <https://doi.org/10.1586/erc.11.152>
24. Afonso L, Mohammad T, Thatai D. Crack Whips the Heart: A Review of the Cardiovascular Toxicity of Cocaine. *The American Journal of Cardiology*. 2007; 100(6): 1040–1043. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.049>
25. Patrizi R, Pasceri V, Sciahbasi A, Summaria F, Rosano GM, Liyo E. Evidence of Cocaine-Related Coronary Atherosclerosis in Young Patients With Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47(10): 2120–2122. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.12.060>
26. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient Left Ventricular Apical Ballooning After Cocaine Use: Is Catecholamine Cardiotoxicity the Pathologic Link?. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006; 81(6): 829–832. <https://doi.org/10.4065/81.6.829>
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; 119(12): 2030–2034. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.034>
28. Salas C. *Impacto Económico del Consumo de Sustancias Psicoactivas en Costa Rica*. 1 ed. San José, Costa Rica: Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. 2014.