



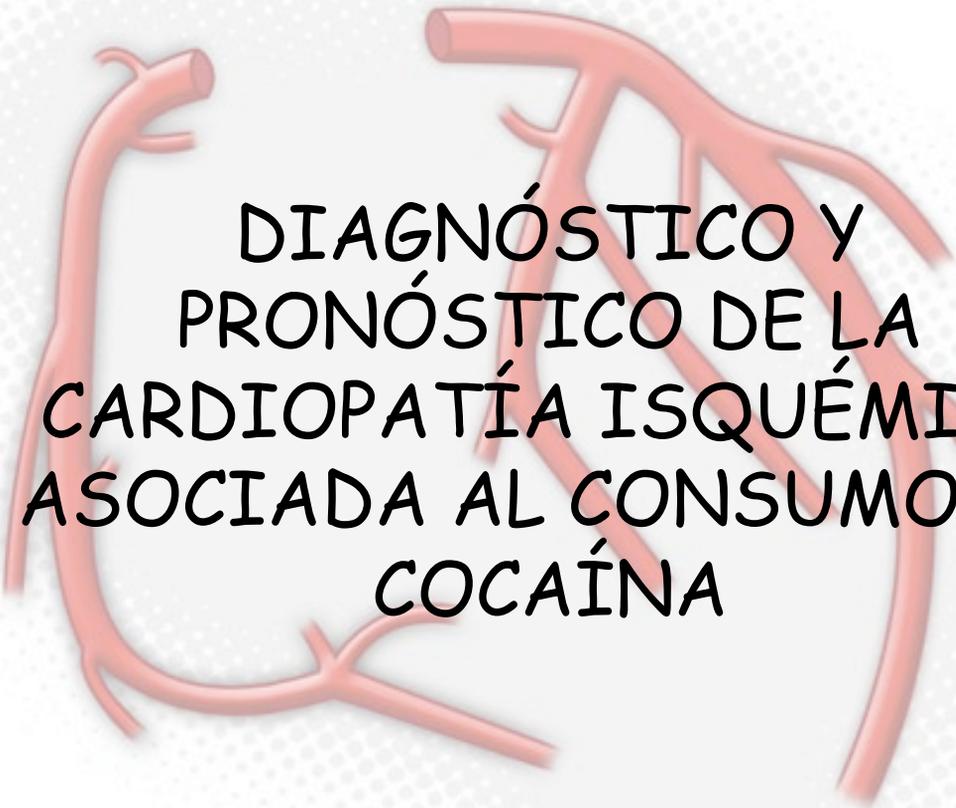
Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL



DIAGNÓSTICO Y
PRONÓSTICO DE LA
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA
ASOCIADA AL CONSUMO DE
COCAÍNA

Xavier Carrillo Suárez

Programa de Doctorat en Medicina
Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
2017

Director de Tesi Antoni Bayés Genís



Germans Trias i Pujol
Hospital

UAB



Tesi Doctoral presentada por

Xavier Carrillo Suárez

para optar al grado de doctor

Director:

Antoni Bayés Genís

Programa de doctorado en Medicina.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Badalona, 2017

D **Antoni Bayés Genís**, Doctor en Medicina, Professor titular de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que **Xavier Carrillo Suárez** ha realitzat el treball d'investigació titulat "**Diagnóstico y pronóstico de la cardiopatía isquémica asociada al consumo de cocaína**" sota la meva direcció i que la present memòria correspon de manera fidel al resultats obtinguts. En compliment de la normativa vigent, em plau informar que ha estat finalitzada i que reuneix els requisits oportuns, pel que es presenta per tal que pugui ser jutjada pel tribunal corresponent.

Badalona, a 9 de Maig de 2017

Agradecimientos

Abans de res, he de reconèixer que he rebut una enorme ajuda per a la realització d'aquesta tesis doctoral, estic segur que sol no hagués estat capaç de fer-ho. Com podreu suposar la realització d'una tesis doctoral requereix d'una gran inversió de temps i d'esforç. En el meu cas en particular, aquesta inversió no hagués estat possible sense el pilar de suport que m'ha acompanyat tots aquests anys, la meva família. Sense cap mena de dubte, aquesta tesis doctoral no hauria estat possible sense la sempre incalculable ajuda de la Mireia, que ha duplicat el seu temps perquè jo pogués treure'n per escriure. En les vegades que defallia en l'esforç, agrair la extraordinària vitalitat que em donen les meves dues princeses, l'Anna i la Laia, que hem feien tornar a agafar-ho amb ganes. A ambdues els agraeixo que m'hagin recordat que té un gran valor descobrir, veure les coses des d'una perspectiva nova i excitant.

A nivell professional, he de mencionar la gran empremta que han deixat en mi i en la meva manera de veure la cardiologia els Drs. Antoni Curós i Jordi Serra, sense els quals segurament no realitzaria aquest viatge. Aquest trajecte científic ha estat laboriós i estimulants, guiat a l'inici pel Dr. Robert Muga i posteriorment de forma magistral per el Dr. Antoni Bayés Genís, el meu director de tesi

Agrair, finalment però no per ser menys importants, als meus companys el Dr. Eduard Fernández Nofrerias, el Dr. Oriol Rodríguez Leor i la Dra. Fina Mauri per haver-me aguantat tots aquests anys, per haver contribuït a que el meu temps de feina avarques més i pogués completar aquesta tesi.

A tots vosaltres, mai us ho podré agrair prou.

Badalona, 10 de Març de 2017.

Índice

ÍNDICE	7
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN	11
EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE COCAÍNA.	13
IMPACTO SANITARIO DEL CONSUMO DE COCAÍNA	16
FARMACOLOGÍA DE LA COCAÍNA:	19
EFECTOS DE LA COCAÍNA SOBRE EL ORGANISMO	21
MECANISMO DE ACCIÓN	21
EFECTOS SISTÉMICOS, NEUROPSICOLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS	22
EFECTOS DE LA COCAÍNA SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.	28
PRINCIPALES SÍNDROMES CARDIOVASCULARES CAUSADOS POR COCAÍNA.	43
DOLOR TORÁCICO Y SÍNDROME CORONARIO AGUDO ASOCIADO AL CONSUMO DE COCAÍNA	48
HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	59
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	59
MATERIAL Y MÉTODOS	61
MEDIOS DISPONIBLES	62
PROTOCOLOS ASISTENCIALES EN EL SCA	63
PROTOCOLO DE INGRESO ESPECÍFICO PARA EL ESTUDIO.	67
TIPO DE ESTUDIO	67
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	67
PERIODO DE ESTUDIO	67
RECOGIDA DE DATOS	67
VARIABLES RECOGIDAS Y DEFINICIONES	68

VARIABLES CLÍNICAS	69
VARIABLES ANALÍTICAS	71
VARIABLES DE LA EVOLUCIÓN HOSPITALARIA, SEGUIMIENTO Y MORTALIDAD	72
VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO REALIZADO	73
VARIABLES ANGIOGRÁFICAS Y DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO.	75
VARIABLES DE TIEMPO DE ASISTENCIA O RETRASOS EN EL TRATAMIENTO.	78
DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS PARA EL ESTUDIO	80
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
RESULTADOS	83
1. PREVALENCIA DEL CONSUMO DE COCAÍNA EN LOS PACIENTES CON SCA.	84
PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN DE LOS ANTECEDENTES DE CONSUMO DE COCAÍNA Y CONSUMO RECIENTE DE COCAÍNA EN EL SCA.	85
CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DE CONSUMO DE COCAÍNA EN LOS PACIENTES CON SCA	86
DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE LOS ANTECEDENTES DE CONSUMO DE COCAÍNA Y EL CONSUMO RECIENTE ASOCIADO A SCA.	87
2. CONSUMO CRÓNICO DE COCAÍNA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.	89
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CONSUMIDORES DE COCAÍNA.	89
ANATOMÍA CORONARIA EN PACIENTES CONSUMIDORES DE COCAÍNA.	92
3. SÍNDROME CORONARIO AGUDO ASOCIADO AL CONSUMO RECIENTE DE COCAÍNA SCA-ACC	94
CARACTERÍSTICAS CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON SCA-ACC.	94
EVOLUCIÓN HOSPITALARIA Y MORTALIDAD DE LOS SCA-ACC.	96
4. TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS A LOS PACIENTES CON SCA-ACC.	98
INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO EN LOS PACIENTES CON SCA-ACC.	102
5. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON SCA-ACC.	107
SEGUIMIENTO AL AÑO	107
SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO	109
DISCUSIÓN	115
1. PREVALENCIA DEL CONSUMO DE COCAÍNA EN LOS PACIENTES CON SCA	115
2. CONSUMO CRÓNICO DE COCAÍNA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.	119
3. SÍNDROME CORONARIO AGUDO ASOCIADO AL CONSUMO RECIENTE DE COCAÍNA	124
4. TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS A LOS PACIENTES CON SCA-ACC	131
5. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON SCA-ACC.	137
LIMITACIONES	141
CONCLUSIONES	143
BIBLIOGRAFÍA	145
ANEXO	163
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	173

Abreviaturas

ACA: Antagonistas de los canales de Calcio.

AI: Angina inestable

ADP: Adenosina difosfato.

AP: Angioplastia primaria

ARA II: Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II.

BB: Fármacos betabloqueantes.

BMS: "Bare Metal Stent". Stent convencional o metálico

BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del Haz de Hiss.

CF: Arteria coronaria circunfleja

CD: Arteria coronaria derecha

CK: Enzima creatinfosfoquinasa.

CK-MB: Isoenzima MB de creatinfosfoquinasa.

DA: Arteria coronaria descendente anterior

DAI: Desfibrilador automático implantable.

DES: "Drug Eluting Stent". Stent farmacoactivo o stent liberador de fármaco.

DTC: Dolor torácico asociado al consumo de cocaína.

EAC: Enfermedad arterial coronaria

ECG: Electrocardiograma.

EDADES: Encuesta Demográfica de Abuso de consumo de alcohol y Drogas en ESpaña.

ET-1: Endotelina-1

FA: Fibrilación auricular

FT: Factor tisular

FV: Fibrilación ventricular

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IAMEST: Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST

IECA: Inhibidor del Enzima Conversor de la Angiotensina

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

MS: Muerte súbita.

OEDT: Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías.

MCD: Miocardiopatía dilatada

NO: Oxido nítrico.

PNSD: Plan Nacional sobre Drogas.

SCA: Síndrome coronario agudo

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SCAEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína

SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado al consumo de cocaína

SEM: Servicio de Emergencias Medicas

SNSim: Sistema nervioso simpático

SNPSim: Sistema nervioso parasimpático.

SU: Servicios de Urgencias.

TCI: Tronco común de la arteria coronaria izquierda

TCIVA: Trastorno de Conducción IntraVentricular Agudo

TS: trombosis del stent

TV: Taquicardia Ventricular

Introducción

La cocaína es un alcaloide natural que se extrae de las hojas de la planta *Erythroxylon*. Crece principalmente en América del Sur. El uso de las hojas de la *Erythroxylon* es conocido desde hace miles de años, siendo utilizada de forma medicinal (masticadas o como infusión) para tratar entre otros el mal de altura en las cordilleras de Bolivia y Perú. De los 14 alcaloides que posee la hoja de la *Erythroxylon* la cocaína es el más conocido.

La cocaína llegó a Europa con la conquista española de Sudamérica. inicialmente su uso era muy esporádico. No fue hasta 1856 que se extrajo por primera vez la cocaína pura de las hojas. Fue entonces cuando se generalizó el uso medicinal de la cocaína, para tratar la astenia, la depresión y la adicción a la heroína. La cocaína fue un componente de tónicos y bebidas energizantes, como la Coca-Cola® o el Vino Mariano que llegaba a acumular entre 6 y 7,2 gramos de cocaína por litro. El neurólogo austríaco y padre del psicoanálisis, Sigmund Freud, fue uno de sus principales defensores tanto por sus propiedades psicoactivas como analgésicas/anestésicas y publicó en 1884 un tratado del uso de la cocaína en psiquiatría.

El uso comercial de la cocaína se restringió en Estados Unidos a partir del 1914 con la ley Harrison. El consumo fue decreciendo hasta la década de 1930 con la aparición de la anfetamina, que sustituyó al consumo recreativo de la cocaína ¹.

El primer uso médico de la cocaína como fármaco reconocido, fue por sus propiedades anestésicas, siendo utilizado como anestésico local. Su uso médico aún persiste como anestésico local en oftalmología y otorrinolaringología^{1,2}.

La utilización actual de la cocaína como droga recreativa se extendió principalmente en las décadas de los setenta y ochenta, mayoritariamente con un consumo por vía inhalada. La preparación fumada o *crack* apareció posteriormente, al alrededor de 1988, y se convirtió en una verdadera epidemia en Estados Unidos. Existen dos preparaciones químicas de cocaína para su consumo: el *clorhidrato de cocaína*, en polvo que generalmente se consume por vía inhalatoria nasal o en menor proporción por vía intravenosa o tópica por las mucosas (oral, genital...); o bien la *cocaína base*, en forma de cristales que se consumen por vía pulmonar (fumada), que al consumirse produce el ruido de explosión característico que le da nombre *crack* ^{1,2}

En las últimas décadas del siglo XX y inicio del XXI, el consumo de cocaína en Europa ha vuelto a aumentar, siendo en la actualidad la droga más consumida después del cannabis. Según datos del observatorio europeo sobre drogas y toxicomanías, en Europa, 15.6 millones de habitantes han consumido cocaína alguna vez en su vida y en el último año lo han hecho 3.4 millones³.

El consumo de toda droga lleva implícita una percepción social; a diferencia de otras drogas, la percepción del consumo de la cocaína parece ligado a un estatus social más alto. En contraste, el consumo de heroína se considera de un estrato marginal de la sociedad. España es en la actualidad uno de los principales países europeos consumidores de cocaína³. A diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos, -donde se consume principalmente cocaína base²-, el consumo de cocaína en nuestro país es principalmente en forma de clorhidrato por vía inhalada.

La cocaína tiene un efecto principal a nivel del sistema nervioso central, que motiva su consumo recreativo y es el principal culpable de la adicción a la misma. Por el mismo mecanismo de acción, -como veremos posteriormente-, la cocaína también produce efectos a nivel sistémico, con manifestaciones en múltiples órganos y sistemas.

Para organizar la información presente en esta tesis doctoral la hemos dividido en dos partes: La primera pretende ser una revisión docente de las características de la cocaína, sus efectos y las principales patologías, des de un punto de vista en el que prepondera la patología cardiovascular e intentado no entrar exhaustivamente en temas que pudieran distraer al lector de este cometido. La segunda parte se refiere a la experiencia de nuestro centro con el síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína (SCA-ACC). Nuestro hospital realiza este protocolo de investigación des de hace más de 14 años, siendo en la actualidad una de las series modernas de SCA-ACC más extensa.

Nuestro modesto objetivo es que este manuscrito pueda servir de referencia clínico-epidemiológica del síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína, en nuestra practica diaria, al menos en Europa.

Epidemiología del consumo de cocaína.

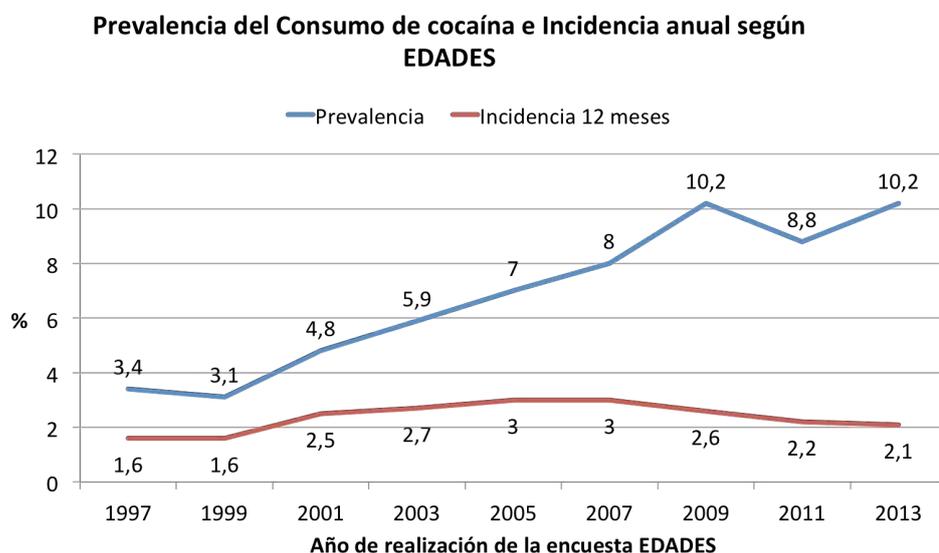
La cocaína es una droga ilegal en todos los países occidentales, el tráfico y la venta de cocaína están penalizadas por la ley y el consumo en situaciones de riesgo (trabajos peligrosos, conducción de vehículos,...) también. La dificultad en este contexto es valorar, con precisión, el consumo real por parte de la población. Evidentemente, si no tenemos datos del uso de la cocaína entre la población, difícilmente tendremos una visión global de la magnitud del problema.

En nuestro país, en 1985 se creó el Plan Nacional sobre Drogas (PNSD) que es una iniciativa gubernamental, adscrita al Ministerio de Sanidad, destinada a coordinar y potenciar las políticas que, en materia de drogas, se lleven a cabo desde las distintas Administraciones Públicas y entidades sociales en España. En este contexto, des de el año 1995 el PNSD a través del Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT) se realiza una encuesta bianual sobre el consumo de drogas en España: *Encuesta de consumo de alcohol y drogas en España (EDADES)*. Estas encuestas realizadas con una muestra representativa de sujetos de todas las comunidades autónomas con individuos entre 15 y 64 años valoran la prevalencia e incidencia del consumo de las diferentes drogas, así como la percepción del riesgo y la facilidad percibida de obtención de las diferentes sustancias. Estos datos han servido de base para cuantificar la magnitud del

problema de las drogas en España, así como para planificar todas las acciones del PND dirigidas a la prevención y tratamiento del consumo de alcohol y drogas en nuestro país.

Según los datos del Plan Nacional sobre Drogas, -obtenidos a través de la encuesta EDADES-, la prevalencia anual del consumo de cocaína en la población general española entre 15 y 64 años fue del 3.7% en el año 2013. Si consideramos la población que reconoce haber consumido cocaína alguna vez en su vida la prevalencia se incrementa hasta el 10.2% de la población general entre 15 y 65 años ⁴.

Si valoramos la evolución del consumo de drogas desde el inicio del registro hasta la actualidad, observamos en las sucesivas encuestas EDADES un incremento progresivo de la prevalencia del consumo de cocaína en España desde 1995 (primer año del que disponemos de datos) hasta un pico en la encuesta EDADES de 2009, mostrando posteriormente una meseta con una prevalencia del 9-10%⁴. Por el contrario, la incidencia anual del consumo de cocaína (aquellos individuos que reconocen haber consumido cocaína en los últimos doce meses) se mantiene mas o menos estable durante toda la serie histórica con valores superiores al 2% como se muestra la figura 1.



Fuente informe 2013 OEDT

Figura 1: Prevalencia e incidencia (últimos doce meses) de consumo de cocaína en adultos entre 15 y 65 años según los datos de la encuesta de consumo de alcohol y drogas en España (EDADES).

Entre las diferentes vías de administración de la cocaína cabe destacar que la vía predominante en nuestro país es el consumo de cocaína en polvo por inhalación (81% de los individuos), seguido de la vía pulmonar (fumar la cocaína base o “crack”) en el 14.5% de los casos y la vía parenteral (generalmente en combinación con heroína) en el 1,9%.

La frecuencia de consumo de cocaína por parte de los individuos con dependencia, antes de someterse a desintoxicación, se reparte prácticamente en tercios, el 21.4% reconocen un consumo diario, el 22.6% un consumo de 2-3 días por semana y 34.8% de los pacientes un consumo esporádico.

No existe un único perfil social o económico del consumidor de cocaína. Si bien es verdad que, comparando las características socioeconómicas de los pacientes que inician un tratamiento para la cocaína observamos algunos rasgos diferenciales respecto al de otras drogas. La edad media de inicio en el consumo de cocaína es relativamente alta (20.7 años) comparado con el cannabis (15.5 años) o el éxtasis (MDMA y derivados) (18.5 años). Los consumidores de cocaína tienen un nivel de estudios diferente al resto, con un 58% de individuos con estudios secundarios o superiores (superior al 45.1% de los consumidores de opioides y del 52.4% de Cannabis, e inferior al 68% de los consumidores de éxtasis). La situación económica también es un hecho diferencial, en los pacientes que reciben tratamiento por cocaína, el 40.9% de los mismos están activos laboralmente, siendo el mayor porcentaje entre todas las drogas. Por otro lado, al igual que el resto de drogas, existe un menor predominio de consumo de cocaína entre las mujeres⁴.

En nuestro medio, el consumo de cocaína base es muy bajo, siendo del 0.1% de la población. Por el contrario, en otros países donde el consumo de “crack” está mucho más extendido se ha visto que existe un perfil social diferente entre las diferentes formulaciones químicas de la cocaína. Por las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre las formulaciones químicas, la cocaína base y la cocaína-clorhidrato inyectada tienen un potencial adictivo mayor. Los consumidores de “crack” (también los consumidores de cocaína inyectada) presentan mayores problemas sociales y problemas legales con tasas superiores de ingreso en prisión y de denuncias policiales por tenencia ilícita de drogas que el resto de consumidores de cocaína en Estados Unidos⁵.

Impacto sanitario del consumo de cocaína

Hay muchas formas de valorar las repercusiones sanitarias de una actividad humana o consumo de una sustancia, la más frecuente desde una perspectiva puramente médica, es valorar la morbilidad y mortalidad que causa dicha acción. Está claro que el consumo de drogas disminuye la supervivencia de los individuos, sobretodo se ha analizado con los pacientes consumidores de heroína, que asociaban mucha comorbilidad propia al tipo de consumo y que esta causaba una mortalidad también más elevada. ¿Es extrapolable esos resultados a los consumidores de cocaína? Al analizar la mortalidad global de los pacientes consumidores de cocaína se observa una mortalidad ajustada por edad entre 4 y 8 veces mayor que la población general. Estos excesos de mortalidad se mantienen si analizamos únicamente aquellos pacientes consumidores de cocaína por vía inhalada sin consumo de opioides ni cocaína inyectada⁶.

Por otro lado, existe una morbilidad asociada al consumo de cocaína, para valorarla, mostraremos el aumento de las complicaciones médicas y de las solicitudes de tratamiento de desintoxicación por cocaína que han crecido paralelamente al aumento del consumo en la población general. Según datos del PNSD el número de admisiones para tratamientos de deshabitación de cocaína se mantiene en valores superiores a 20.000 admisiones/año en los últimos 10 años, mostrando un incremento sustancial tanto de las solicitudes de primeros tratamientos como de solicitudes por recaída (con un tratamiento previo fallido)⁴. Una demostración de estos hechos fue el número de tratamientos de deshabitación iniciados en el 2005 que fue de 23.746; el máximo de la serie histórica. En la actualidad la cocaína es la segunda droga en número de tratamiento de desintoxicación con el 25.6% de los mismos, siendo superada únicamente por el alcohol. La cocaína es la droga ilegal con mayor número de tratamientos; representa el 40.4% del total (excluyendo el alcohol), seguido de la heroína con un 29.7% y el cannabis con un 25.6% de los tratamientos.

Referente a la edad de los consumidores observamos que la edad media del primer consumo de cocaína se ha mantenido estable desde 1996, siendo en la actualidad de 20.7 años. Por el contrario, la edad media del primer tratamiento de

desintoxicación por cocaína ha experimentado un progresivo aumento en los últimos años, presentando en 2011 una edad media de 34 años⁴. Esta horquilla entre las diferencias de edad, entre el primer consumo y el tratamiento de desintoxicación, que progresivamente ha aumentado puede ser la traducción de un mayor consumo acumulado de cocaína en estos pacientes, lo que podría causar en los próximos años un aumento de la toxicidad crónica por cocaína.

Otro aspecto que demuestra los efectos de la epidemia de consumo de cocaína que muestra nuestra sociedad son las repercusiones médicas (más allá del los tratamientos de desintoxicación) de los pacientes consumidores.

Des de que se recogen las complicaciones medicas en los informe de la OEDT hemos observado un incremento de las consultas a urgencias directamente relacionadas con el consumo de drogas, en 2005 hubo más de 7000 consultas por este motivo (La figura 2 muestra la evolución de las visitas a urgencias relacionadas con drogas).

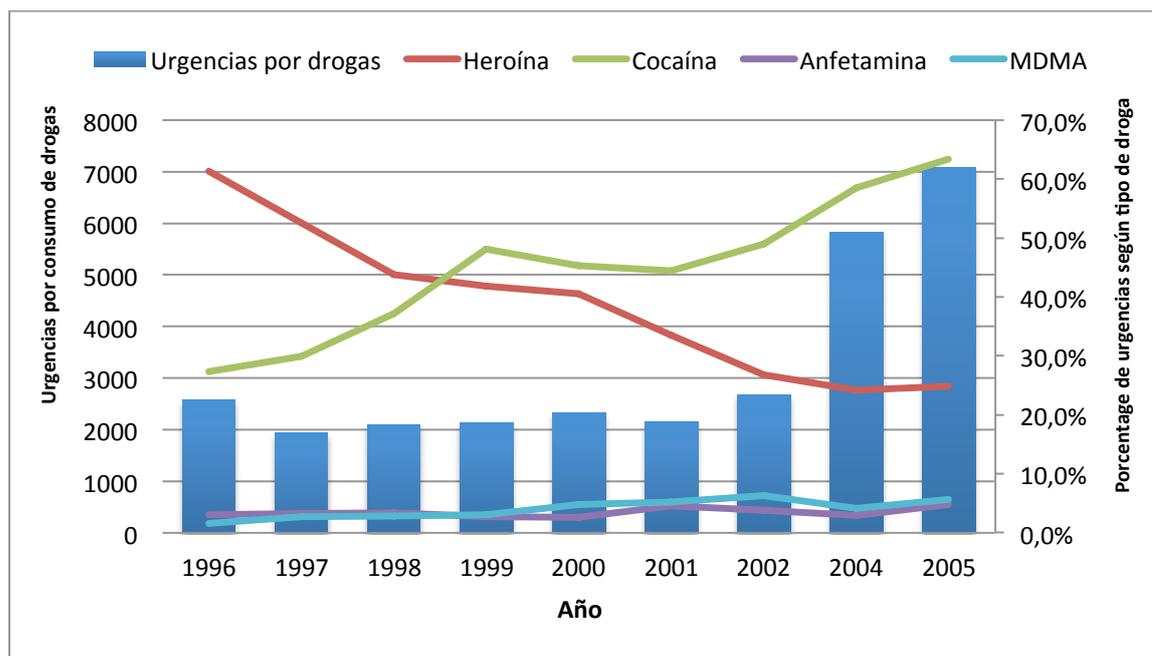


Figura 2: Evolución del numero de consultas a urgencias relacionadas con el consumo de drogas (excluyendo el alcohol). Evolución de los porcentajes de las urgencias debidas a heroína, cocaína y drogas de síntesis. Fuente Informe OEDT 2007.

Como podemos observar, las urgencias por heroína han disminuido paulatinamente en la serie histórica, aumentando progresivamente las urgencias relacionadas con cocaína. En el año 2005, de las 7089 consultas a urgencias por drogas, 4494 – el 63.4%- estaban relacionadas con la cocaína⁷. Actualmente la

cocaína es la droga responsable del mayor numero de episodios de urgencias relacionadas con drogas y alcohol, siendo la responsable en el 45,2% de los 5279 episodios registrados en 2011, superando el alcohol con un 40,4% y a mucha distancia del resto de drogas ilegales⁴. Traducido en una tasa epidemiológica, en nuestro medio los episodios de urgencias relacionados con cocaína representan entre 12 y 41 casos por cada 100.000 visitas a urgencias^{8,9}.

Las urgencias relacionadas con cocaína se presentan por múltiples motivos. La causa principal de consulta en estos pacientes es por motivos psiquiátricos (ansiedad, agitación, delirio y alucinaciones), seguido de las urgencias cardiovasculares que representan entre el 6.7% y el 25%, siendo la mitad de los casos por dolor torácico^{8,10}. No existe una evidencia entre la vía de administración y el riesgo de consulta a urgencias.

En la primera serie de consultas en urgencias principalmente en la isla de Gran Canaria se mostraba un predominio de las visitas en los consumidores de cocaína fumada "crack" por encima de otras vías⁸. Los datos llevaron a pensar que este tipo de consumo causaba un mayor numero de complicaciones. Estos datos no se corroboraron en la serie de Barcelona más reciente y con mayor predominio de cocaína inhalada¹⁰. Parece que la toxicidad y la posibilidad de consulta a urgencias dependen más de las cantidades administradas de cocaína (superiores en los consumidores de crack) que en la ruta de administración de la misma.

No existe un claro perfil del paciente que consulta a los servicios de urgencia por consumo de cocaína. Para intentar hacer una instantánea de la situación en España, Galicia et al realizaron una revisión de los principales artículos científicos españoles publicados en los últimos 10 años sobre las urgencias por tóxicos. Incluyeron 8.795 pacientes, con predominio de varones (78,69 ± 12%) con una edad media de 32,64 años¹¹. La forma de consumo más habitual fue por vía nasal (75%), con intención recreativa (91%)¹². Hubo policonsumo en el 49,02% de los pacientes (intervalo 4,3-76,2), asociado fundamentalmente a alcohol (media de 57,78 ± 6,18%) y cannabis (21,56 ± 10,72%). Presentaron síntomas cardiovasculares el 30 ± 22,7%, neurológicos el 11,6 ± 4,28% y psiquiátricos el 49,32 ± 23,87%. La repercusión medica de las consultas no fue banal, precisaron ingreso 246 pacientes (2,8%), y 8 fallecieron en

urgencias (0,09%)¹¹. Una mortalidad muy similar a los datos obtenidos por el propio autor en su serie, donde tenia una mortalidad del 0.17%¹².

Farmacología de la cocaína:

La cocaína o metilbenzilecgonina es un potente alcaloide extraído de la *Erythroxylon coca* o planta de la cocaína. La planta contiene entre un 0.5 y un 1% del alcaloide de la cocaína. Existen principalmente dos presentaciones para el consumo de cocaína, excluyendo el consumo directo del alcaloide desde la hoja cocaína o en infusión, la sal de cocaína clorhidrato o en polvo y la cocaína base “free base” o crack.

La cocaína clorhidrato se prepara disolviendo el alcaloide con ácido hidrocloreídrico para formar una sal soluble en agua o gránulos que se descomponen cuando se calientan. Las vías de administración de la cocaína ClH pueden ser oral, intravenosa o nasal. La presentación como cocaína base se consigue procesando la cocaína ClH con amoníaco o bicarbonato sódico para extraer la parte hidrocloreídrica. Esta presentación de cocaína es térmicamente estable y se funde a 98 grados centígrados lo que permite que se consuma fumada. Se conoce como “crack” por el ruido característicos que produce cuando se calienta.

La farmacocinética del consumo de cocaína difiere en función de la vía de administración. La tabla 1 muestra las diferencias en la farmacocinética según si se administra por inhalación, intravenosa, intranasal o oral^{13,14}.

Vía de administración	Inició de acción	Pico del efecto	Duración
Inhalación (fumada)	3-5 seg	1-3 min	5-15 min
Intravenosa	10-60 seg	3-5 min	20-60 min
Intranasal o mucosas	1-5 min	15-20 min	60-90 min
Oral	>20 min	>90 min	>180 min

Tabla 1: Farmacocinética de las principales vías de administración de cocaína. Adaptado de Lange et al and Egred et al^{13,14}

La cocaína clorhidrato se absorbe bien por todas las mucosas, se puede llegar a obtener altas concentraciones en sangre por administración intranasal, sublingual, intravaginal, o rectal. Si la comparamos con la administración endovenosa observamos que la administración intranasal presenta un inicio de

acción más progresivo, con un pico más tardío y una mayor duración del efecto. En el otro extremo encontramos la administración inhalada, por esta vía, los efectos de la cocaína aparece pocos segundos después de la inhalación y presenta una vida media muy corta. Por sus características farmacocinéticas, la cocaína base o “crack” es considerada la forma de cocaína más potente y adictiva porque sus efectos fisiológicos y subjetivos son más rápidos e intensos¹³. El efecto eufórico resultante del consumo fumado de cocaína es casi inmediato, y es la razón por la cual la popularidad del crack aumentó enormemente a mediados de los años 1980. En el otro extremo encontramos la vía oral que es la menos eficiente, con un inicio muy lento y progresivo pero con una duración muy superior al resto.

La cocaína se metaboliza mediante las colinesterasas plasmáticas y hepáticas. Sus metabolitos, principalmente benzilecgonina y ecgonina metil éster, son solubles en agua y se excretan en orina; únicamente el 1% de la cocaína se excreta inalterada en orina. La vida media plasmática de la cocaína es entre 45 y 90 minutos. La cocaína puede detectarse en sangre o orina solo durante unas pocas horas después de su uso, no obstante, sus metabolitos pueden detectarse en sangre y orina entre 24 y 36 horas después de la ingesta, llegando en orina hasta las 72 horas. El método más sensible de detección del consumo de cocaína es el análisis del cabello, que permite detectar un consumo en las semanas o meses previos, dependiendo de la longitud del cabello analizado.

Efectos de la cocaína sobre el organismo

La cocaína presenta múltiples efectos sobre el organismo, tanto sistémicos como en el sistema nervioso central. Desde el inicio se conocen sus efectos en el campo de la neurología y la psiquiatría, siendo Sigmund Freud un gran defensor de sus virtudes. Intentaremos hacer un breve repaso, primero del mecanismo de acción de la cocaína y posteriormente de las principales acciones a nivel central y sistémica para posteriormente centrarnos en las acciones sobre el sistema cardiovascular.

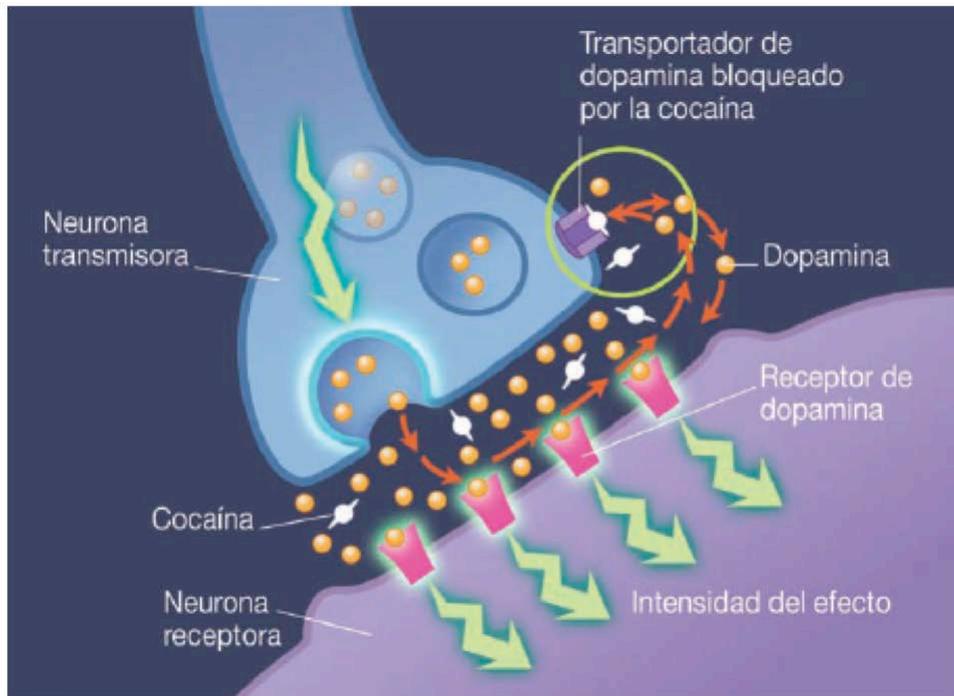
Mecanismo de acción

La cocaína no penetra en las células, actúa a nivel de la membrana celular, inhibiendo la acción de proteínas transportadoras a través de la membrana. En función del lugar donde actúe tendrá una diana diferente.

La cocaína cuando se aplica de forma local bloquea el canal rápido transportador de sodio. Este efecto de inhibición del transportador disminuye la permeabilidad de la membrana al sodio con la consecuente inhibición de la despolarización celular mediada por este ion. Esta inhibición de la despolarización celular causa un efecto anestésico, ya que bloquea la creación y la transmisión del impulso nervioso que requieren dicha despolarización.

Cuando la cocaína se administra de forma sistémica, su efecto se debe a las alteraciones que causa en la transmisión sináptica por el bloqueo del transportador transmembrana de neurotransmisores. La cocaína inhibe la recaptación presináptica de los neurotransmisores monoamínicos (norepinefrina, dopamina y serotonina), produciendo un exceso del neurotransmisor en los receptores post sinápticos. Este bloqueo se produce por la inhibición de la acción del transportador de neurotransmisor presente en la membrana celular presináptica; esta proteína transportadora se bloquea por acción de la cocaína con lo que el neurotransmisor liberador por las vesículas presinápticas se mantiene más tiempo en la hendidura sináptica, manteniendo su unión a los receptores postsinápticos, por lo tanto, aumentando su acción. La Figura 3 muestra gráficamente este mecanismo de acción de la cocaína.

En resumen, por su mecanismo de acción la cocaína es un potente agente simpaticomimético (potencia la acción del sistema nervioso simpático).



Extraído de National Institute on Drug Abuse. Cocaína Abuso y adicción. No requiere permiso para su utilización.

Figura 3: Mecanismo de acción de la cocaína en la sinapsis neuronal. Bloqueo del transportador de dopamina del extremo pre sináptico, se produce una reducción de la recaptación de dopamina con el consecuente aumento de su concentración en la hendidura sináptica, aumentando la intensidad del efecto.

Efectos sistémicos, neuropsicológicos y psiquiátricos

La cocaína, por cualquiera de sus vías de administración, entra rápidamente en el torrente sanguíneo, atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra en el cerebro. La cocaína logra su principal efecto psicológico inmediato al causar una acumulación de dopamina en el sistema nervioso central. La dopamina es un neurotransmisor importante entre las neuronas de diferentes territorios cerebrales con predominio de neuronas dopaminérgicas???. Si bien es cierto que la cocaína también inhibe la recaptación de otros neurotransmisores (serotonina y norepinefrina), se considera que el efecto sobre la dopamina es el más importante a nivel central.

Las investigaciones de neuroimagen han permitido entender cómo la cocaína produce sus efectos placenteros y la razón por la cual es tan adictiva. La cocaína puede producir acumulación de dopamina en todos los territorios

cerebrales que tengan neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, su capacidad de producir placer y euforia, pérdida de control, y las respuestas a las señales de compulsión relacionadas con la droga se deben a un conjunto de regiones interconectadas en la parte frontal del cerebro que forman el sistema límbico¹⁵. Esta región del cerebro es la encargada de los estímulos gratificantes tales como la comida, el sexo y muchas de las drogas de abuso. Uno de los sistemas neuronales que parece ser más afectado por la cocaína se origina en una región del cerebro medio llamada el área ventral del tegmento. Las fibras nerviosas originadas allí se extienden a la región del cerebro conocida como núcleo accumbens, una de las áreas clave del cerebro involucrada en la gratificación². Cuando se produce un incremento de la dopamina a dicho nivel se produce placer y satisfacción. La función natural de esta respuesta es para ayudar a mantenernos enfocados en actividades que promuevan los objetivos biológicos básicos de la supervivencia y la reproducción, provocando un refuerzo positivo y que el individuo quiera repetir la acción¹⁵. Al causar artificialmente una acumulación de la dopamina en el núcleo accumbens la cocaína produce poderosos sentimientos de placer ya que la cantidad de dopamina que se conecta con los receptores después de una dosis de cocaína excede las cantidades asociadas con las actividades naturales, produciendo mayor placer que saciar la sed o el sexo. Este es el mecanismo que causa la euforia inicial que se siente con el consumo de cocaína¹⁵.

El sistema límbico además es el encargado de controlar las respuestas emocionales y también incluye centros de memoria importantes, situados en el hipocampo y la amígdala, vinculando los recuerdos con las emociones². Estos centros de la memoria nos ayudan a recordar las acciones que hicimos para obtener el placer. Cuando alguien experimenta la euforia de la cocaína estas regiones adquieren los recuerdos de la euforia, así como las personas, lugares y cosas relacionadas con la droga. A partir de entonces, volviendo a un lugar donde uno ha tomado cocaína o simplemente viendo imágenes de la parafernalia relacionada con la cocaína desencadena recuerdos cargados emocionalmente y el deseo de repetir la experiencia o también llamado “pulsión”¹⁵.

Estos hallazgos se han confirmado en modelos animales, donde se observa que la exposición crónica a la cocaína produce alteraciones persistentes en los marcadores de actividad de dopamina, norepinefrina y serotonina en diferentes

partes del cerebro, entre ellas el cuerpo estriado, tálamo, hipocampo y córtex. Resultados similares se han obtenido en humanos analizados in vivo con tomografía por emisión de positrones (PET) para catecolaminas y serotonina en consumidores crónicos de cocaína¹⁶.

La tercera parte que cierra el círculo de la adicción a la cocaína es el último componente del sistema límbico, el córtex frontal. Aquí es donde el cerebro integra la información y sopesa las diferentes acciones, pudiendo renunciar a un placer para evitar sus consecuencias negativas. A nivel básico, la corteza frontal actúa como un freno al núcleo accumbens que provoca la “euforia” y al hipocampo/amígdala que produce la “pulsión”. Una vez que alguien se vuelve adicto a la cocaína la corteza frontal se deteriora y disminuye su capacidad para prevalecer sobre los instintos (euforia o pulsión) ¹⁵. Buena muestra de ello es la pérdida de volumen de la sustancia gris prefrontal bilateral (entre 11 y 13%) por resonancia nuclear magnética (RNM) observada en los consumidores de cocaína, presentando una correlación negativa con los años de consumo¹⁶.

¿Cuáles son los efectos a corto plazo del uso de la cocaína?

El consumo de pequeñas cantidades de cocaína causa euforia, sensación de energía y de vigilia, particularmente con relación a las sensaciones visuales, auditivas y del tacto. La cocaína también puede disminuir temporalmente el apetito, la sensación de cansancio y la necesidad de dormir. También puede producir un aumento de la confianza en uno mismo (a veces hasta el punto de la grandiosidad) y, en algunos casos, estimulación sexual.

Con dosis más elevadas, los consumidores experimentan efectos no deseados como miedo, irritación, ataques de pánico, paranoia, delirios, trastornos del sueño, pérdida de peso y alucinaciones ¹⁷.

La forma en que se administra la cocaína determina el tiempo que dura el efecto inmediato de euforia. Mientras más rápida es la absorción, más intenso es el “high” o euforia que resulta; pero al mismo tiempo, cuanto más rápida es la absorción, menor es la duración del efecto de la droga como hemos visto en el capítulo de farmacocinética.

Los *efectos sistémicos* del consumo de cocaína a corto plazo son muy variados y pueden conducir a graves problemas médicos. Los efectos sobre el sistema cardiovascular se detallaran en los capítulos siguientes. La cocaína puede causar vasocontracción arterial en diversos territorios (cerebrales, coronarios, esplénicos,...), dilatación pupilar, aumento de la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca y la presión arterial por estimulación simpática¹⁷. La cocaína produce un aumento de la temperatura corporal a nivel central, además de una menor percepción de calor y disminución de los mecanismos de disipación del calor (disminución de la transpiración y de la vasodilatación cutánea para eliminar calor), esto unido a una mayor agitación y actividad por sus efectos neurológicos puede causar una hipertermia severa que si no se rebaja de forma agresiva puede conducir a rhabdomiolisis y coagulación intravascular diseminada¹⁸.

La *sobredosis de cocaína* es un síndrome clínico de gravedad que causa un estado hiperadrenérgico que condiciona con hipertensión severa, taquicardia, hipertemia, convulsiones, disnea y taquicardias ventriculares. El tratamiento recomendado es diazepam endovenoso, que controla muy bien las convulsiones, y betabloqueantes para las taquicardias ventriculares¹⁹.

Otro de los sistemas muy susceptibles a la acción de la cocaína es el riñón. La cocaína puede producir daño renal agudo por múltiples causas: infartos renales, nefritis intersticial, rhabdomiolisis, vasculitis leucocitoclástica por adulteración con levamisole y por hipertensión maligna asociada a microangiopatía²⁰. Neurológicamente la cocaína puede provocar ictus, como veremos más adelante, pero también se asocia a temblores, vértigos y espasmos musculares, así como a dosis mayores cefaleas, convulsiones, pudiendo llegar al coma¹⁷.

Una asociación que se ha demostrado muy peligrosa es la combinación de consumo de cocaína con la ingesta de alcohol. La administración conjunta produce un efecto sinérgico entre ambos: el mecanismo es una esterificación catalizada por la enzima carboxiesterasa produciendo un metabolito activo el cocaetileno, en lugar del producto inactivo de la hidrólisis de la cocaína, la benzilecgonina. El cocatileno aumenta la duración del efecto de la cocaína tanto a nivel central como periférico; en esa situación aumenta 40 veces el riesgo de un evento cardiaco y 25 el de muerte. Para demostrar esta asociación se observó en estudios necrópsicos

que los pacientes muertos por la combinación de ambas sustancias presentaban menores concentraciones de cocaína en sangre que las muertes causadas únicamente por cocaína²¹.

¿Cuáles son los efectos a largo plazo del uso de la cocaína?

La cocaína es una droga extremadamente adictiva, es muy difícil que una persona que la pruebe pueda predecir o controlar hasta dónde continuará deseándola o consumiéndola. La dependencia a cocaína es mayor y más rápida que otras drogas, se estima que el 5-6% de los consumidores se convertirán en adictos antes del primer año y el 15-16% antes de cumplir los 10 años del primer consumo, cifras superiores al cannabis o al alcohol. ²². Como hemos visto la adicción se debe al trípode del sistema límbico de núcleo accumbens, hipocampo/amígdala y córtex frontal. Debido a la “pulsión” que causa la cocaína en el hipocampo/amígdala el riesgo de recaídas es alto aún después de periodos largos de abstinencia. Durante periodos de abstinencia del uso de cocaína, el recuerdo de la euforia asociado con su uso, o solamente una referencia a la droga, puede disparar un deseo incontrolable de consumirla y terminar en una recaída².

El consumo crónico de cocaína causa alteraciones a medio plazo en el funcionamiento de las células cerebrales. La exposición a la droga altera las cantidades de las moléculas transportadoras de dopamina o los receptores de dopamina presentes en la sinapsis neuronal. Además, se ha observado cambios a largo plazo que intervienen en factores de transcripción (inicialmente factores de transcripción mRNA, posteriormente alteraciones genéticas) que acaban condicionando cambios morfológicos en las neuronas del sistema límbico^{15,23}.

Estos cambios morfológicos y funcionales tienen una traducción clínica. Una de ellas es el fenómeno de la tolerancia. La exposición repetida a un estímulo tan intenso condiciona una menor sensibilidad de la vía de gratificación a los refuerzos naturales y a la droga en sí, por lo tanto, para obtener una respuesta similar el individuo deberá recurrir a una dosis cada vez mayor o un consumo más frecuente. Este fenómeno explica el patrón de consumo de cocaína, que se produce en dosis cada vez mayores, lo que acrecienta los efectos neuropsicológicos de la droga.

El consumo crónico causa un estado de irritabilidad, inquietud, ideación paranoide e incluso puede causar psicosis en el que se pierde el sentido de la

realidad y se sufren de alucinaciones visuales y auditivas^{2,19}. No esta claro si existe un síndrome de dependencia física a la cocaína pero lo que si esta claro es que la dependencia psicológica es muy fuerte, pudiendo sufrir una depresión severa durante la abstinencia.

El uso crónico causa ,--entre otros--, efectos a nivel de la regulación del sistema nervioso central. Se ha asociado al consumo crónico una pérdida del apetito haciendo que muchos consumidores tengan una pérdida significativa de peso y sufran de malnutrición². También se ha asociado a hiperprolactinemia por alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario; a impotencia y ginecomastia en los varones y alteraciones del ciclo menstrual con galactorrea, amenorrea y esterilidad en las mujeres¹⁹.

Complicaciones relacionadas con la vía de administración

Existen otro tipo de complicaciones del consumo de cocaína que tienen relación con la vía de administración de la misma. La cocaína clorhidrato inhalada de forma regular por la nariz, por sus efectos vasoconstrictores, produce alteraciones en el sistema nasofaríngeo; puede causar una pérdida del sentido del olfato, hemorragias nasales, dificultad a la deglución, ronquera y una irritación crónica del tabique nasal, úlceras en la mucosa nasal y perforación del tabique nasal por necrosis del mismo¹⁷. Cuando la cocaína se ingiere por vía oral la cocaína puede causar gangrena grave en los intestinos porque reduce el flujo sanguíneo².

La vía endovenosa es la que mayores complicaciones tiene. Primero las relacionadas con la punción siendo similares a otras drogas (que generalmente están asociadas) como pueden ser infecciones per virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o virus de la hepatitis (VHB o VHC), riesgo de infecciones bacterianas en diferentes localizaciones por la falta de esterilidad en la inyección (endocarditis bacteriana, abscesos o septicemia). Los individuos adictos presentan trombosis y flebitis de las venas por donde se inyectan, presentando después cicatrices en los trayectos venosos conocidos como "tracks" ². Otra complicación de la vía endovenosa se debe a los adulterantes con los que se corta la droga. Se produce una vasculopatía cutánea que cursa con neutropenia y anticuerpos ANCA positivos por la cocaína contaminada con levamisol (fármaco antihelmíntico con propiedades inmunomoduladoras actualmente retirado del mercado) que se usa

para rebajar la pureza de la cocaína o “cortar” por sus efectos potenciadores de la acción de la cocaína²⁴.

Por último la cocaína base fumada, bien por sus efectos vasoconstrictores que actúan directamente sobre el endotelio pulmonar o por los disolventes usados en el procesamiento del “crack”, pueden causar una disminución de la capacidad de difusión pulmonar¹⁷ o infartos pulmonares²⁵.

Efectos de la cocaína sobre el sistema cardiovascular.

El principal mecanismo de la cocaína para producir sus efectos a nivel del sistema cardiovascular es por ser un potente agente simpaticomimético. Dicho mecanismo explica muchos de sus efectos, pero únicamente este mecanismo no explica todas las alteraciones que causa la cocaína a nivel del sistema cardiocirculatorio. La figura 4 muestra de forma esquemática los principales efectos de la cocaína sobre el sistema cardiovascular.

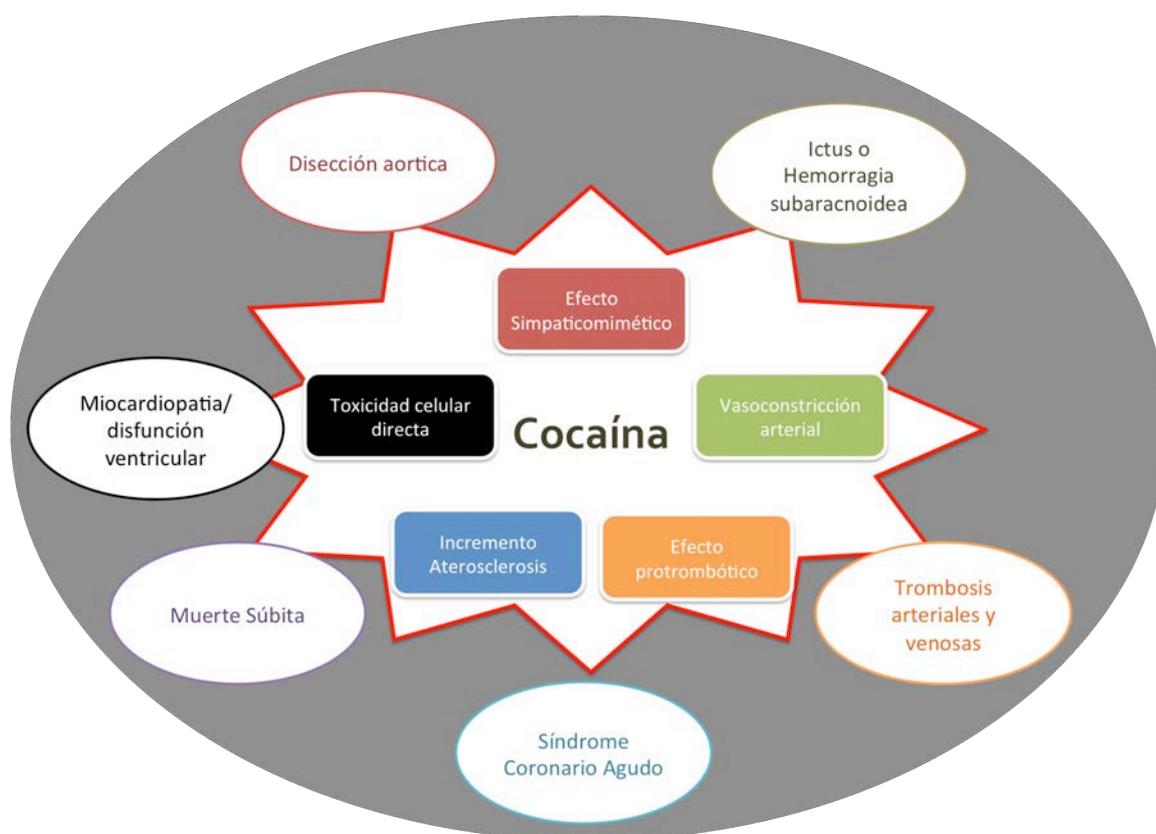


Figura 4: Representación esquemática de los principales síndromes clínicos y sus respectivos mecanismos causales de la cocaína sobre el sistema cardiovascular. Síndromes clínicos: circulo exterior. Mecanismos causantes: estrella interior.

La cocaína presenta alteraciones en diferentes niveles del sistema cardiovascular, que son principalmente:

- Efecto simpaticomimético directo por estimulación del sistema nervioso simpático.
- Efecto protrombótico por alteraciones del endotelio y las plaquetas.
- Vasoconstricción arterial en diversos territorios, el efecto más conocido sobre las arterias coronarias.
- Incremento de la enfermedad aterosclerótica arterial.
- Toxicidad celular directa.

La combinación de estas alteraciones, prácticamente nunca de forma singular, causan una serie de procesos patológicos, los más significativos (como se muestra en la figura 4) los comentaremos más adelante en este capítulo.

Efectos simpaticomiméticos

Uno de los principales efectos que produce la cocaína sobre el sistema cardiovascular se debe a su potente acción simpaticomimética. Estudios hemodinámicos en humanos demostraron que 30-45 minutos después de inhalar 2 mg/kg de cocaína clorhidrato se observaba un incremento significativo de la frecuencia cardiaca (FC) y la tensión arterial (TA)²⁶ que no se observaba en los casos control. Dicho aumento de la FC y la TA parecía debido a un aumento de la contracción cardiaca (aumento de la dP/dT) y condicionaba un incremento del 18% en el índice cardiaco. No se incrementaron la presión pulmonar, la presión capilar pulmonar ni las resistencias pulmonares ni sistémicas²⁶.

El incremento de la TA y la FC causado por estimulación adrenérgica tiene dos aspectos colaterales que pueden ser importantes. Primero, aumenta las demandas miocárdicas de oxígeno. En condiciones normales, este aumento de las demandas de oxígeno no suele revestir ningún problema, pero puede ser importante en contexto de enfermedad coronaria establecida, causando angina de pecho o aumentar la extensión de la afectación miocárdica en los síndromes coronarios agudos que puedan causarse por otros mecanismos. En segundo lugar,

el aumento de la TA condiciona un incremento de la tensión parietal aórtica. Este efecto, si consideramos que la aorta de los consumidores presenta alteraciones (cuestión que veremos mas adelante), puede ser el desencadenante de un síndrome aórtico agudo, concretamente de una disección aortica.

La pregunta que se nos plantea ahora es saber por qué mecanismo se produce este efecto simpaticomimético: si por un efecto periférico o por un efecto a nivel central. La principal explicación a esta pregunta sobre el efecto simpaticomimético observado con la cocaína es que éste se produce por una inhibición de la recaptación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas, en los receptores alfa-adrenérgicos. Demostrativo de este hecho es que las descargas del sistema simpático medidas mediante electromiograma del nervio peroneo se inhiben con la administración de cocaína inhalada²⁷. Esto se debe a unas terminaciones sinápticas sobresaturadas del neurotransmisor por la inhibición de la recaptación de norepinefrina causada por la cocaína. Este efecto se bloquearía por el efecto de un antagonista alfa- adrenérgico como es la fentoalanina, que en diversos momentos se ha postulado como el tratamiento en estas situaciones. Estudios posteriores han demostrado que a demás del efecto periférico, existe un efecto añadido a nivel central. Este componente central de la hipertensión no se bloquea por doxazosina ni fentoalanina, explicando la falta de eficacia de estos fármacos²⁸.

Si este efecto simpaticomimético se produce de forma sostenida se producirán cambios crónicos a nivel periférico y central, con una adaptación de las arterias y arteriolas en diferentes territorios, lo que podría condicionar una mayor incidencia de hipertensión arterial (HTA) con toda la morbilidad que ello comporta.

Vasoconstricción arterial

La vasoconstricción arterial posiblemente sea el efecto mejor conocido de la cocaína, ya que esta provocado por el consumo agudo y se observa a los pocos minutos, por lo que es de fácil estudio con modelos animales y también en humanos mediante angiografía.

Para entender los efectos de la cocaína sobre las arterias coronarias explicaremos brevemente la regulación vasomotora. A nivel de la arteria coronaria existen unos mediadores paracrinos muy potentes, de entre los que destacan el

Oxido Nítrico (NO), la adenosina, la angiotensina III y la vasopresina liberados principalmente por el endotelio arterial. Además, el calibre arterial también está regulado por el sistema nervioso autónomo, en un equilibrio entre el sistema nervioso simpático (SNSim) y el parasimpático (SNPSim). El SNSim actúa mediante catecolaminas, concretamente norepinefrina sobre los receptores Alfa y Beta adrenérgicos que existen en la pared vascular. La estimulación de los receptores Alfa provoca *vasoconstricción coronaria* y los receptores Beta una *leve vasodilatación coronaria*. En el otro lado de la balanza se encuentra el SNPSim que actúa mediante la acetilcolina sobre los receptores colinérgicos M3 presentes en la pared vascular y causando *vasodilatación coronaria*²⁹.

Los principales estudios de modelos animales y humanos que profundizaron en el vasoespasmismo coronario se resumen en las tablas 2 y 3.

Investigadores	Modelo animal	Dosis administrada (mg/Kg)	Tiempo después de administración	reducción de calibre %
Hale SL et al. ³⁰	Perro anestesiado	10	3-5 min	15%
Khun FE et al. ³¹	Perro anestesiado	2	2 min	19%
Hayes SN et al. ³²	Perro anestesiado	1	60 min	17%
		3	60 min	45%
		6	60 min	33%
		9	60 min	46%
Zimring HJ et al. ³³	Cerdo anestesiado	5	4 min	17%
Shannon RP et al. ³⁴	Perro consciente	1	15 min	5%
Khun FE et al. ³⁵	Perro anestesiado	2	2-5 min	18-19%
Egashira et al. ³⁶	Cerdo anestesiado	1	2-5 min	19-23%
		3	2-5 min	38-40%
		10	2-5 min	44-59%

Tabla 2: Principales estudios con modelos animales de vasoconstricción coronaria por la cocaína. Adaptada de Benzaquen BS et al.²⁹.

La primera aproximación científica del efecto vasoconstrictor de la cocaína fue con modelos animales, principalmente con perros anestesiados. Estos fueron los primeros estudios que acuñaron la hipótesis que la isquemia miocárdica se debía a este efecto vasoconstrictor. Hale et al demostró que la administración de un bolo intravenoso de cocaína a dosis altas (10 mg/kg) provocaba entre 3 y 5 minutos después una disminución del 15% en el diámetro de la arteria coronaria circunfleja, evaluada por angiografía³⁰. En este estudio se observó una pequeña

disminución del calibre pero requiriendo dosis muy altas de cocaína, muy superiores a las consumidas por la mayoría de individuos.

En un estudio similar realizado por Kuhn et al, cuna dosis menor (2 mg/kg) de cocaína endovenosa se asoció con una disminución del diámetro en la arteria descendente anterior (DA) del 19% que condicionaba una caída en el flujo sanguíneo coronario del 55%³¹. Este estudio con dosis de cocaína más verosímiles resulta interesante por dos motivos: Primero, se postula por primera vez el mecanismo de acción de la cocaína, porque se observó una atenuación de los efectos con la administración de fentolamina (un antagonista α -adrenérgico), lo que a su vez sugiere que la vasoconstricción causada por este mecanismo y el pretratamiento con propanolol (β -bloqueante) aumentó las propiedades vasoconstrictoras de cocaína. Esto sugirió que la abolición de la vasodilatación leve mediada por los receptores β -adrenérgicos aumenta la respuesta vasoconstrictora de la cocaína. Segundo, se valora que el flujo coronario que disminuye con la vasoconstricción, no lo hace con suficiente magnitud para que cause isquemia miocárdica³¹.

Otro estudio interesante fue el realizado por Hayes et al, también en un modelo canino. Se administraron dosis crecientes de cocaína de 1, 3, 6, y 9 mg/kg y observaron una disminución en el diámetro coronario del 17%, 45%, 33%, y 46%, respectivamente, presentando un efecto dependiente de dosis. Sin embargo, este estudio tampoco pudo documentar el desarrollo de la isquemia miocárdica o depresión de la función ventricular por parámetros hemodinámicos³².

Aunque en la mayoría de los estudios la cocaína provocaba vasoconstricción coronaria, no estaba claro si la magnitud de la vasoconstricción y disminución resultante en el flujo sanguíneo coronario podría conducir a la isquemia miocárdica significativa en pacientes con arterias coronarias normales, remarcando además que en muchos de estos estudios las dosis utilizadas eran muy superiores a las realmente usadas por los humanos.

Los pocos estudios creados con modelos en animales con arterias coronarias enfermas son escasos y presentan resultados contrapuestos. Un estudio inicial por Kuhn et al mostró que en los perros con endotelio coronario desnudo la respuesta vasoconstrictora a la cocaína por vía intravenosa era similar a los controles con coronarias sanas en la DA valorada por angiografía (disminución del

18% contra el 19% en controles) ³⁵. Del mismo modo, Egashira et al en un modelo porcino para enfermedad aterosclerótica coronaria (endotelio denudado más dieta rica en colesterol) con la administración endovenosa de dosis progresivas de cocaína (de 1 a 10 mg/kg), mostraron un aumento significativo en la vasoconstricción asociada con la enfermedad aterosclerótica respecto a los controles. Estos resultados sugieren que no sólo la cocaína induce vasoconstricción si no que la reactividad vascular a la cocaína puede ser mayor en las arterias coronarias enfermas³⁶.

En resumen, en los estudios con animales se observó que la vasoconstricción coronaria inducida por la cocaína está mediada por la estimulación adrenérgica, es dosis dependiente y posiblemente es mayor en las coronarias enfermas. Sin embargo, en la mayoría de estos estudios estos efectos no fueron suficientes para dar lugar a isquemia miocárdica²⁹.

Estos efectos hallados en animales se intentaron corroborar en humanos con dosis parecidas a las consumidas habitualmente. La tabla 3 muestra los principales estudios en humanos.

Investigadores		Dosis administrada (mg/Kg)	Tiempo después de administración	reducción de calibre %
Lange RA et al. ³⁷		2	15 min	10%
Flores ED et al. ³⁸		2	15 min	13-29%
Molitero DJ et al. ³⁹	Sin nicotina	2	15 min	4-9%
	Con nicotina	2	15 min	7-19%
Brogan WC et al. ⁴⁰		2	30 min	17%
		2	60 min	0%
		2	90 min	21%

Tabla 3: Principales estudios de vasoconstricción coronaria por cocaína con humanos. Adaptada de Benzaquen BS et al.²⁹.

Como vemos, el comportamiento de las arterias coronarias humanas es parecido a los modelos animales pero no es exacto. Una distinción importante es la diferencia en la densidad y distribución de los receptores α - y β -adrenérgicos que pueden traducir un comportamiento vasomotor diferente. Los diferentes estudios en humanos muestran una reducción del diámetro coronario entre el 4 y el 29% en respuesta a la cocaína(Tabla 3). Al igual que en estudios con animales, Lange et al

demonstró la abolición del efecto vasoconstrictor con la administración de fentolamina³⁷. Este estudio apoya la evidencia presentada por los estudios en animales que sugerían una acción mediada por los receptores α -adrenérgicos.

Algunos de estos estudios investigaron los efectos de la cocaína en arterias coronarias ateroscleróticas. En el estudio de Lange et al ³⁷ no observaron ninguna diferencia significativa en el grado de vasoconstricción entre arterias ateroscleróticas y arterias coronarias normales. En un estudio posterior realizado por Flores et al ³⁸ en pacientes sometidos a cateterismo cardiaco diagnóstico se les administró cocaína intranasal (2 mg/kg). Los autores observaron una reducción del 13% en el calibre coronario en arterias coronarias sanas y del 29% en las arterias coronarias con estenosis significativas (> 50% del diámetro por angiografía). Del mismo modo, Moliterno et al, demostró resultados comparables pero de menor magnitud, una reducción del 4% en arterias sanas y del 9% en los segmentos con estenosis coronarias³⁹. Además los efectos de la cocaína se potenciaban con la administración concomitante de nicotina por igual en arterias sanas o con lesiones (7% y 19%, respectivamente). Estos hallazgos apoyan la evidencia de estudios en animales sugieren que la cocaína ejerce un mayor efecto vasoconstrictor en las arterias coronarias enfermas.

Otro estudio interesante analizó la asociación temporal de la vasoconstricción coronaria con la cocaína. Brogan et al⁴⁰ observaron que 30 minutos después de la administración de cocaína hubo una disminución del 17% del diámetro coronario, concomitante en el tiempo con la máxima concentración sérica de cocaína. Esta vasoconstricción disminuía hasta desaparecer a los 60 minutos pero volvía a aparecer a los 90 minutos con una disminución del 21% con poca concentración de cocaína circulante pero con altas concentraciones de sus metabolitos benzilecgonina y la ecgonina metilester. Los autores sugieren un efecto mediado por metabolitos activos.

Es importante tener en cuenta que el método de administración de cocaína en los estudios en humanos era por la vía intranasal. Este método difiere notablemente de la vía intravenosa utilizada en estudios con animales. En los estudios con humanos a dosis de 2 mg/kg tampoco hubo evidencia clínica de isquemia miocárdica, (valorada como angina de pecho o cambios

electrocardiogràfics), a pesar de que los parámetros de consumo de oxígeno del miocardio aumentaron.

Por otro lado, estudios más recientes han sugerido afectación de la cocaína a niveles distales en la circulación coronaria. Se ha observado una reducción del flujo coronario y un incremento de las resistencias coronarias en ausencia de vasoconstricción de la arteria epicárdica, enfermedad aterosclerótica coronaria (EAC) o infarto de miocardio (IAM) lo que sugiere una afectación de la microcirculación coronaria por cocaína⁴¹.

Por otro lado, el mecanismo de vasoespasmo arterial por cocaína no es un proceso exclusivo de las arterias coronarias. Se ha observado en otros territorios como las arterias cerebrales^{42,43}, renales⁴⁴, pulmonares⁴⁵

En vista de estos resultados y considerando que la cocaína produce muchos más efectos a nivel arterial y también coronario, simplificar el vasoespasmo como el mecanismo principal de la isquemia miocárdica asociada a un SCA creemos que es un error muy habitual en la práctica clínica diaria. Seguramente es un participante importante en el proceso etiopatogénico de los SCA, pero creemos que no es el principal.

Efectos protrombóticos

Otro de los efectos no tan conocidos de la cocaína es su efecto directo sobre la función endotelial y las plaquetas que condiciona un aumento de la trombogénesis.

El endotelio, como ya conocemos, desempeña un papel central en la homeostasis vascular, siendo el encargado de mantenerla mediante la producción de moléculas vasodilatadoras (óxido nítrico (NO) y prostaciclina) y de factores vasoconstrictores (endotelina- 1 (ET-1) y la angiotensina II). El endotelio posee también propiedades antitrombóticas y fibrinolíticas, activando la antitrombina III, el inhibidor de la vía del factor tisular (FT) y el activador del plasminógeno tisular (t-PA), *antitrombóticos*, e impidiendo la expresión del FT activado y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), *protrombóticos*. El NO liberado por el endotelio es la molécula clave para el mantenimiento de la homeostasis y, además de poseer una función vasorreguladora, disminuye la agregación plaquetaria y la

adhesión de monocitos, evita la proliferación de las células musculares lisas y preserva de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), previniendo la enfermedad aterosclerótica⁴⁶.

La cocaína tiene un efecto directo muy importante sobre el endotelio arterial, reduciendo directamente la producción de NO. Mo et al lo demostraron experimentalmente con carótidas de ratón, observaron que la acción vasoconstrictora de la cocaína se reducía en un 80% al utilizar un bloqueador de la vía del NO⁴⁷. Otro mecanismo protrombótico producido por la cocaína a nivel endotelial se demostró con un estudio experimental con arteria aorta de conejos expuestas a cocaína endovenosa entre 6 y 12 semanas⁴⁸. El endotelio mostró un incremento del Tromboxano B2 (un potente agente trombogénico) y de la prostaglandina E2 con la exposición crónica a cocaína. Estos cambios en la secreción de prostaglandinas y tromboxano ocurrieron antes que se observen cambios histológicos en el endotelio⁴⁸. Como vemos, los estudios sugieren que tanto el consumo agudo como el crónico producen efectos a nivel endotelial que favorecen la trombosis.

Además de su acción sobre el endotelio, la cocaína también tienen un efecto directo sobre las plaquetas. Kugelmass et al estudiaron in vitro el efecto de la cocaína sobre las plaquetas humanas mediante la expresión de P-selectina (un buen marcador de la activación plaquetarias) y la valoración por anticuerpos fluorescentes de los puentes de fibrinógeno entre plaquetas. Los resultados mostraron un incremento del 166% en los puentes de fibrinógeno entre plaquetas y del 122% en la expresión de P-selectina con la exposición a cocaína⁴⁹. El mismo grupo de Kugelmass mostró en vivo con un modelo experimental de perros un incremento de las concentraciones de P-selectina similares a la administración de agonistas del ADP a los 30 minutos de la administración lo que podría sugerir un efecto también por los metabolitos de la cocaína⁵⁰.

La cocaína se ha postulado como un agonista directo de la agregación plaquetaria. Si bien es cierto, pudiera ser que no todo el efecto producido sea por acción directa de la cocaína, también podría tener un efecto indirecto al ser el estímulo que en las plaquetas liberara los gránulos que contienen los mayores estimuladores de la agregación plaquetaria como son la epinefrina y la adenosina difosfato (ADP).

Estos estudios *in vitro* y en animales se traducen a humanos con resultados similares. Moliterno et al mostraron que en un grupo de pacientes sometidos a cateterismo cardiaco para el estudio de dolor torácico, la administración de cocaína intranasal (a dosis de 2 mg/kg) produjo un aumento significativo en el nivel de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), una sustancia asociada con la trombogénesis como hemos visto anteriormente, respecto a los controles a los 15 minutos de su administración⁵¹. Por otro lado, Siegel et al demostraron en consumidores crónicos, que la administración de cocaína intranasal o intravenosa producía un incremento del número de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito a partir de los 10 minutos de su administración, con el consiguiente aumento de la viscosidad sanguínea que predispone a la trombosis, además, un factor necesario en el proceso de trombosis como es el factor de Von Willebrand también se incrementaba a los 240 minutos del consumo de cocaína⁵². Además de incrementar los factores que inducen a la trombosis, la cocaína tiene un efecto activando estas plaquetas. Rinder et al ya demostraron un incremento de P-selectina y de plaquetas con gránulos alfa (significa la activación plaquetaria)⁵³. La demostración más clara de la activación plaquetaria la realizó Heesch et al con voluntarios sanos. Después de la administración de cocaína intranasal (2 mg/kg) se observó un aumento del FT activado, doblando su actividad, y del trombohexano a los 120 minutos después de la administración, un incremento de plaquetas que presentaban microagregados que traduce la liberación de los gránulos alfa que poseen las plaquetas y desde un punto de vista más clínico, una disminución del tiempo de sangría en 1 minuto tras cocaína (de 10 a 9 minutos, $p=0,07$) que es la prueba de laboratorio que mide la hemostasia primaria donde participan las plaquetas⁵⁴.

El aumento de la trombogenicidad por alteración del endotelio o plaquetas toma especial relevancia si consideramos que en la práctica clínica, los trombos coronarios asociados con el consumo de cocaína a menudo están principalmente compuestos por agregados ricos en plaquetas o se producen en lesiones ateromatosas atípicas, con poca carga de placa, o en placas no consideradas vulnerables²⁹. Lo que le confiere un carácter de factor desencadenante independiente de SCA, además de promover el resto de factores de riesgo de desencadenar un SCA como veremos más adelante.

Como hemos visto, la cocaína actúa a dos niveles en la cascada de la agregación plaquetaria, a nivel del endotelio vascular y a nivel de la propia plaqueta. Causado todo ello un incremento en la trombogenicidad vascular que puede manifestarse en diferentes localizaciones. La trombosis intracoronaria será una de las responsables de los síndromes coronarios agudos (SCA) como veremos más adelante, pero con el uso de la cocaína se han descrito trombosis en territorios muy diversos, entre ellos infarto pulmonar²⁵, trombosis venosas⁵⁵, arterias periféricas^{56,57}, infartos musculares⁵⁸, arterias renales⁵⁹, etc.

Enfermedad aterosclerótica

Hasta ahora hemos visto diversos aspectos fisiopatológicos de cocaína sobre el sistema cardiovascular con una relación directa y franca. El efecto de la cocaína en la formación de la aterosclerosis es más controvertido, debido a un mecanismo a largo plazo y no tan causa-efecto como los anteriores.

Estudios en animales experimentales sugieren una posible relación entre el efecto de la cocaína y la aterosclerosis debido a daños endoteliales y vasculares que aumentaron la permeabilidad endotelial. Langer et al demostraron en un modelo de arteria aorta en conejos que la administración continuada de cocaína producía un incremento de lesiones ateroscleróticas⁶⁰. Este incremento se consideró directo por la cocaína, ya que no se pudo demostrar cambios en los niveles tisulares ni plasmáticos de colesterol⁶⁰. Para intentar dilucidar el mecanismo causal de este incremento de la aterosclerosis, Kolodgie et al en un modelo de aorta de conejos también observó este incremento en las placas ateroscleróticas⁶¹. Al valorar con más detalle estas lesiones con estudios de inmunocitoquímica se observó que las lesiones estaban compuestas predominantemente de células espumosas derivadas de macrófagos. Se observó que las lesiones ateroscleróticas presentaban un incremento de grosor de la íntima arterial, en el número de macrófagos y células de músculo liso en los animales tratados con cocaína. Además, se observó un incremento de la permeabilidad vascular al comprobar que las estructuras monocapa de células endoteliales cultivadas con cocaína, presentaban un incremento de la permeabilidad al paso de proteínas⁶¹.

Estudios en humanos, concretamente en estudios necrópsicos, se ha sugerido que la carga de placa aterosclerótica es mayor en los usuarios de cocaína^{62,63}. En un estudio anatomopatológico realizado por Kolodgie et al, se examinaron arterias coronarias de sujetos que habían muerto con evidencia de consumo de cocaína por toxicología. De estos 495 pacientes, 6 (1,2%) tenían una oclusión trombótica total de un vaso coronario epicárdico. Histológicamente se observó un aumento significativo del número de mastocitos en la capa adventicia arterial. También se demostró que existía una relación lineal entre el número de mastocitos presentes y el grado de estenosis coronaria⁶². Estos resultados sugieren que el mecanismo por el que la cocaína aumenta la enfermedad aterosclerótica puede estar implicado en la proliferación de mastocitos adventiciales y que los mediadores liberados por estas células puede dar lugar a aterosclerosis acelerada y la promoción de la trombosis. Posteriormente Dresler et al corroboró los mismos hallazgos en otro estudio anatomopatológico en consumidores de cocaína, donde dividió las arterias coronarias en segmentos de 5mm. Al analizar los resultados observó que de los 544 segmento analizados, en las muertes relacionadas con cocaína, el 27% de los segmentos presentaban estenosis superiores al 50% del diámetro por únicamente el 10% de las muertes no relacionadas con cocaína. Esta proporción de enfermedad coronaria observada es muy alta si tenemos en cuenta que la edad media de los dos grupos era únicamente de 32 años⁶⁴.

En otro pequeño estudio por necropsia, Wilson et al postuló que en pacientes concretos, la cocaína podría causar una aterosclerosis acelerada. Los autores observaron pacientes con EAC severa entre 10 y 16 meses después de iniciar el consumo de cocaína en menores de 40 años⁶⁵.

Evidentemente los estudios anatomopatológicos de las arterias coronarias son muy sensibles para detectar EAC pero no se pueden utilizar "in vivo". Para valorar la presencia de EAC el "Gold Estándar" es la angiografía coronaria. Om et al revisaron retrospectivamente las angiografías coronarias realizadas a los consumidores de cocaína, observaron que el 60% de los pacientes presentaban algún grado de EAC, siendo significativa (lesiones angiográficas con estenosis igual o superior al 70% del diámetro) en el 40% de los consumidores. Al comparar los pacientes con EAC con aquellos sin EAC no se observaron diferencias en la edad ni los factores de riesgo de enfermedad coronaria⁶⁶. Además, esta enfermedad era

generalmente más severa de lo esperado por su edad, con un alto porcentaje de enfermedad multivaso. Al valorar la función ventricular, el 55% de los pacientes presentaban algún grado de disfunción ventricular.

Otro tipo de estudios realizados con humanos y con una forma más moderna de valorar la EAC, mediante la tomografía computarizada multidetector (TAC), mostraron resultados ligeramente discordantes. Bamberg et al estudiaron mediante TAC de 64 coronas a 412 pacientes que consultaban por dolor torácico en el servicio de urgencias. 44 de estos pacientes (9%) tenían historia de consumo de cocaína. Se realizó un análisis de estos 44 pacientes mapeados con 132 controles. Los autores no observaron diferencias significativas en la extensión de la EAC, el número de placas o el tipo de las mismas entre casos y controles; si bien es verdad que se observó una tendencia a presentar mayor número de lesiones significativas (estenosis superior al 70%) en los consumidores de cocaína (18% vs 8% de los pacientes, $p=0,09$). A pesar de no demostrar mayor enfermedad aterosclerótica, los pacientes que consultaban por dolor torácico y consumo de cocaína tenían más riesgo de sufrir un SCA (14% vs 2%, $p=0,008$), con 6 veces más riesgo de SCA que los no consumidores después de ajustar por los factores de riesgo cardiovascular (OR 5.79, IC95% 1.24-27.02, $p=0,02$) incluso después de ajustar por las variables de anatomía coronaria⁶⁷.

Otra forma de valorar la EAC mediante TAC coronario es la presencia de calcificaciones coronarias como un marcador de la aterosclerosis en pacientes vivos. Como el método utilizado es más inexacto que la angiografía (es solo un marcador de riesgo) los resultados también son más dispares. Lai et al ⁶⁸ reportó una asociación significativa límite entre el consumo de cocaína y la extensión de la calcificación coronaria en 197 usuarios de drogas por vía intravenosa después de ajustar por edad y sexo. Por el contrario, Pletcher et al, al valorar la extensión de la calcificación coronaria en 3.038 participantes en el estudio CARDIA (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults) observó que los pacientes consumidores recientes de cocaína presentaban el doble de calcificación coronaria (17% vs 8%, $p=0.009$) y una mayor prevalencia de calcificaciones en función de la duración en el tiempo de consumo. Al ajustar por posibles factores confusores, en su caso tabaco, alcohol y actividad física (sin valorar los factores de riesgo clásicos)

las diferencias observadas no eran significativas y se atribuyeron a dichos factores confusores⁶⁹.

El efecto de la cocaína sobre las arterias coronarias es complejo. Además de la presencia de calcificación coronaria o de EAC con estenosis lumbinales; la cocaína también se ha sugerido que causa aneurismas de la arterias coronarias y ectasia de las mismas, como otro espectro diferente de la EAC que causa⁴¹.

Como hemos visto en este capítulo, valorar los efectos de la cocaína a largo plazo no es nada fácil. La primera dificultad es la de cómo valorar el grado de exposición al consumo y la duración del mismo; muy heterogéneo en los diferentes estudios y creemos que muy importante en el momento de poder atribuir un efecto concreto a este consumo crónico. En segundo lugar, no existe la fórmula perfecta para valorar de forma precisa la severidad de la EAC de forma no invasiva; la divergencia entre los estudios parece atribuible a esta divergencia en los métodos de valoración.

En resumen, existe un mecanismo conocido por el que la cocaína puede causar un incremento de la EAC, este proceso es complejo con múltiples factores causales que intervienen en la formación de las lesiones ateroscleróticas. Si bien no se ha demostrado un mayor número de lesiones ateroscleróticas en los pacientes consumidores, si se ha observado mayor severidad angiográfica de las mismas. Podría ser que una mayor migración de células espumosas o macrófagos inducida por la cocaína no sea capaz de crear una nueva placa aterosclerótica pero causar un mayor crecimiento a una ya existente. No pudiéndose considerar un factor causal pero si un factor facilitador de la enfermedad aterosclerótica coronaria.

La evidencia existente sugiere que, además de los efectos de la cocaína sobre el tono vascular, y la promoción de la trombosis, el consumo de cocaína a largo plazo puede favorecer la progresión acelerada de la EAC. Además debemos recordar que un consumo agudo de cocaína aumenta las demandas miocárdicas de oxígeno, por lo que en aquellos pacientes con EAC significativa podría causar isquemia miocárdica, incluso con aumentos modestos en la carga de trabajo del miocardio y discretas disminuciones en el flujo sanguíneo coronario.

Toxicidad directa

A parte de los importantes mecanismos de toxicidad cardiovascular de la cocaína presentados previamente, también existe un efecto de la cocaína directamente sobre los miocitos que determina una cardiotoxicidad directa.

El efecto deletéreo sobre la función ventricular por cocaína ya se demostró en estudios experimentales. Wilson et al, observo en perros una disminución aguda de la contractilidad al administrar cocaína endovenosa, valorado por una disminución del cociente dP/dt máximo y una disminución del gasto cardiaco⁷⁰. Parikh et al también en perros, demostró como la cocaína predisponía a presentar disfunción ventricular ante un insulto miocárdico externo en un modelo de miocardiopatía dilatada obtenida por sobreestimulación ventricular mantenida⁷¹. El mecanismo fisiopatológico de la afectación de la cocaína sobre el miocito no esta claro, estudios en animales han mostrado que la cocaína altera las citoquinas producidas por el endotelio y también la circulación de leucocitos, induce la transcripción de genes responsables de los cambios en la composición del colágeno-miosina, y apoptosis de miocitos⁷². Estos cambios causan destrucción miofibrilar, fibrosis intersticial y dilatación miocárdica. Por otro lado, la cocaína induce un estado hiperadrenérgico que puede condicionar una mayor afectación, un patrón similar al observado en el feocromocitoma. En las biopsias endomiocárdicas realizadas a pacientes adictos a cocaína se han observado diferentes patrones de daño miocárdico, como necrosis de miocitos multifocal, miocarditis focal y miocardiopatía dilatada con fibrosis⁷³. Los focos de miocarditis se han observado entre el 20-30% de las biopsias de pacientes consumidores activos de cocaína. El mecanismo fisiopatológico de estos daños miocárdicos parece ser una reacción de hipersensibilidad mediada por una vasculitis o miocarditis o también atribuible a toxicidad directa por catecolaminas (como en el síndrome de Tako-Tsubo). Afortunadamente, la disfunción ventricular causada por estos daños miocárdicos parece reversible con la abstinencia, al menos en las fases iniciales de la enfermedad o en los casos debidos principalmente a miocarditis⁷³.

La disfunción ventricular crónica es un proceso más conocido y ocurre en aproximadamente un 7% de los consumidores crónicos de cocaína cardiológicamente asintomáticos⁴¹.

Además de la toxicidad directa sobre el miocito, no debemos olvidar que la isquemia miocárdica por cocaína puede parecerse a la producida por otros estados hiperdinámicos. Por ejemplo la tirotoxicosis o la estenosis aórtica pueden asociarse con infarto agudo de miocardio en ausencia de lesiones coronarias. Ello se produce como resultado de una hipertrofia ventricular importante en combinación con un incremento de las resistencias vasculares coronarias lo que produce isquemia miocárdica. La cocaína se ha asociado a un incremento de la masa ventricular que puede ser un substrato para producir isquemia miocárdica²⁹.

Principales síndromes cardiovasculares causados por cocaína.

Como hemos visto existen diversos mecanismos para causar patología por cocaína a nivel cardiovascular. Los siguientes procesos patológicos pueden producirse por más de un mecanismo diferente, por procesos etiopatogénicos diferentes que confluyen en un mismo resultado final o producirse por sinergias entre ellos.

Síndrome aórtico agudo. Disección aórtica por cocaína

Un ejemplo de cómo el efecto simpaticomimético puede causar un problema médico de extrema gravedad es la disección aórtica asociada al consumo de cocaína. El aumento de la tensión en la pared arterial es el desencadenante del proceso agudo, pero no es el único mecanismo que interviene en esta patología. El consumo crónico de cocaína causa cambios macroscópicos en la pared aórtica disminuyendo su elasticidad. Un estudio de casos control realizado con 28 consumidores crónicos (una media de 10+/- 3.2 años) de cocaína demostró que los consumidores presentaban un incremento significativo en el diámetro diastólico en la aorta torácica ($p < 0.05$), la distensibilidad aórtica dos veces más baja y el índice de rigidez aórtica aproximadamente tres veces mayor ($p < 0.01$). Estos efectos se correlacionaban con la magnitud del abuso de cocaína, siendo mayores a mayor duración del consumo. Al ajustar los valores por edad, se observó que al aumentar la duración del abuso de cocaína se correlacionaba progresivamente con una baja distensibilidad y el aumento del índice de rigidez aórtica⁷⁴.

Este aumento de la rigidez y de los diámetros aórtico podría ser la explicación de la mayor incidencia de disección aórtica observada en alguna series.

En la serie de un hospital de San Francisco USA se observó que de los 38 casos de disección aortica, en 14 (37%) se relacionaban con el uso de cocaína en las 12-24 horas previas. La vía principal de administración fue la fumada en forma de “crack” y los pacientes consumidores eran más jóvenes y más hipertensos que los controles⁷⁵.

Para valorar mejor la incidencia de la disección aortica asociada al consumo de cocaína nos centraremos en el registro internacional por excelencia de esta patología el IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection). Durante 16 años incluyeron 3584 pacientes con disección aortica, en los que documentaron consumo de cocaína en el 1.8% de los casos, siendo mucho más prevalente en los centros de Estados Unidos que reportaron el 86.4% de los casos. La prevalencia de consumo de cocaína fue mayor en la disección tipo B que en la Tipo A de la clasificación de Stanford (2.4 vs 1.4% respectivamente). Al igual que en otras series, los pacientes consumidores de cocaína eran significativamente más jóvenes, mayor proporción de varones negros y fumadores. En la presentación estos enfermos tenían mayores cifras de TA y diámetros aórticos menores. Si nos centramos en la disección aortica tipo A, los consumidores de cocaína presentaban una menor mortalidad que se atribuye a la menor edad de estos pacientes⁷⁶.

Ante estas características de presentación, se asume que la disección aortica asociada a cocaína es más frecuente en los consumidores de cocaína base o crack (método más extendido en Estados Unidos) por sus efectos mayores y más abruptos causando unas crisis hipertensivas más severas por descarga catecolaminérgica como desencadenante sobre unas aortas enfermas por el consumo crónico^{75,76}.

Muerte súbita asociada a la cocaína

La muerte súbita (MS) es una entidad con múltiples posibles causas etiopatogenias diferentes. La cocaína puede contribuir en algunas de ellas, por lo que la MS asociada al consumo de cocaína puede considerarse una entidad independiente. En un estudio anatomopatológico de 668 necropsias de MS en Sevilla se observó que el 3.1% tenían asociado el consumo de cocaína demostrado por determinaciones en sangre o orina⁷⁷, pudiendo llegar al 8% de las MS de causa cardiovascular según un estudio en Vizcaya⁷⁸. La MS asociada a cocaína fue principalmente por causa

cardiovascular en el 62.0% de los casos, cerebrovascular en el 14.0%, excitación-delirium en 14.0%, de causa respiratoria o metabólica en el 5.0%⁷⁷. Los hallazgos anatómicos más frecuentes fueron hipertrofia ventricular izquierda en el 57.0%, enfermedad arterial de pequeño vaso en 42.9%, aterosclerosis coronaria severa en 28.6% y trombosis intracoronaria en 14.3%, todas ellas compatibles con los efectos que puede causar un consumo crónico de cocaína⁷⁷. La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de MS, ya sea por un evento agudo en la mayoría como cicatrices de infartos antiguos por posibles arritmias⁷⁸

A parte de todas estas causas de MS, existe un mecanismo de MS por aparición de arritmias letales relacionada con la cocaína que puede ser la causa de la MS en ausencia de infarto de miocardio (IAM). Estudios iniciales sobre los mecanismos de las arritmias en consumidores de cocaína no demostraron alteraciones en los parámetros electrofisiológicos básicos en estos pacientes⁷⁹. Posteriormente se observó que la cocaína tiene un efecto directo sobre los miocitos, es un bloqueador de los canales lentos de sodio y de los canales rápidos de potasio, por lo que su efecto sobre la repolarización es bifásico, a dosis bajas retrasa la recuperación ventricular (aumenta el periodo refractario ventricular) a dosis altas disminuye el periodo refractario. Se han descrito arritmias potencialmente letales causadas por los dos mecanismos atribuidos a la cocaína. La primera es la taquicardia ventricular monomórfica lenta o ritmo idioventricular que se produce en situaciones de sobredosis y refleja el bloqueo de los canales lentos de sodio, pudiendo responder a bicarbonato sódico. El segundo es la "torsade de pointes" que se produce en los usuarios de cocaína que tienen riesgos subyacentes de este taquicardia (como el síndrome de QT largo congénito expresado total o parcialmente) y refleja el bloqueo de los canales de potasio⁸⁰.

Por otro lado se ha sugerido que los pacientes con consumo de cocaína podría tener un umbral de desfibrilación para las arritmias mayor, por lo que necesitarían descargas a mayor voltaje para revertir las arritmias. Así lo sugiere un estudio en 130 pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD) a los que se les implantaba un desfibrilador automático implantable (DAI). Al realizar los test de desfibrilación observaron que en el grupo de consumidores crónicos de cocaína se requería una mayor energía de la descarga 27.9 +/- 7.8 Joules por 14.5 +/- 4.1 Joules en los pacientes no consumidores ($p < 0.0001$). Además, en 1 tercio de los

casos del grupo cocaína se requirió una descarga transcutánea para revertir la arritmia provocada para el test. No están claros los mecanismos por los que la cocaína aumenta el umbral de desfibrilación en estos pacientes pero puede deberse al efecto directo sobre el potencial de membrana que causa la cocaína⁸¹.

A pesar de este posible incremento en el umbral de desfibrilación, se ha sugerido que las paradas cardiacas extrahospitalarias asociadas al consumo de cocaína pueden tener un mejor pronóstico que los no consumidores. En un estudio de 22 casos de consumidores de cocaína, comparados con controles macheados por edad, resucitados de una parada cardiaca extrahospitalaria se observó que los pacientes consumidores presentaban una mejor recuperación neurológica (55 vs 17% de los pacientes con recuperación completa, $p < 0.01$), y una mortalidad hospitalaria inferior (46% vs 78%, $p < 0.01$). La causa principal fue la taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV) en la mitad de los casos, seguido de la actividad eléctrica sin pulso y en menor medida la asistolia⁸².

Miocardiopatías y disfunción ventricular por cocaína

Como hemos visto, la cocaína además de todos los efectos cardiovasculares presenta un efecto directo tóxico sobre los miocitos que puede condicionar depresión sistólica y disfunción ventricular. Los primeros casos de disfunción ventricular sin lesiones coronarias en consumidores de cocaína se describió ya en 1986⁸³. La presencia de insuficiencia cardiaca y cardiomegalia en un paciente joven nos debe alertar de la posibilidad de consumo de cocaína. Bertolet et al. demostraron la presencia de disfunción ventricular izquierda (por ventriculografía isotópica) en el 7% de los consumidores crónicos de cocaína que estaban asintomáticos⁸⁴. Al valorar a los consumidores asintomáticos con métodos más sensibles, que la ventriculografía isotópica, para detectar afectación cardiaca se observó que el 71% de consumidores presentaban algún grado de enfermedad cardiovascular. El 34% de los individuos presentaban grados ligeros de disfunción ventricular izquierda con aumento de los diámetros y la masa ventricular. Se observó una asociación significativa entre los años de uso de cocaína y la probabilidad de disfunción sistólica del VI⁸⁵.

La cocaína puede causar un deterioro tanto agudo como crónico de la función del ventrículo izquierdo por diferentes mecanismos. La afectación aguda

de la función ventricular, tanto sistólica como diastólica, es atribuida al efecto directo de la cocaína o sus metabolitos sobre la homeostasis del calcio en los miocitos, la vacuolización del sarcoplasma y la pérdida miofibrilar que causan necrosis miocárdica focal y focos de miocarditis, demostrándose en diferentes grados en biopsias endomiocárdicas de pacientes con toxicidad aguda por cocaína. La toxicidad aguda puede manifestarse clínicamente como disfunción apical transitoria, patología que presenta hallazgos hispatológicos muy parecidos⁴¹.

La afectación crónica de la función ventricular puede deberse a la presencia de diferentes patrones de fibrosis presentes en la resonancia. Estudios en individuos asintomáticos con RMN y aún sin disfunción ventricular ya muestran un 40% alteraciones segmentarias sutiles y en el 73% fibrosis miocárdica por RMN mostrando diferentes patrones (isquémicos y no isquémicos)⁸⁶. La ausencia de un único patrón de fibrosis en estos pacientes orienta a un efecto multicausal. Entre los posibles causantes de disfunción ventricular se incluyen la isquemia miocárdica, la estimulación simpática repetitiva, la toxicidad directa, la miocarditis, el aumento del estrés oxidativo o la activación de genes asociados a la apoptosis⁴¹.

Patología neurovascular o ictus asociado al consumo de cocaína.

Los efectos de la cocaína se producen a diferentes niveles de todo el árbol cardiovascular, produciendo manifestaciones diferentes en función del territorio afectado. Creemos que los eventos neurovasculares merecen una consideración especial por sus implicaciones clínicas y sus consecuencias.

La cocaína, como hemos visto, se relaciona con un aumento de la aterosclerosis arterial, que no se circunscribe únicamente al árbol coronario, si no que se produce también a nivel cerebral. La demostración de este hecho la realizaron los estudios necrópsicos en muertes por toxicidad de cocaína, donde los individuos presentaron un mayor riesgo de aterosclerosis cerebral, 14,3 veces (95% IC: 5,6-37) superior comparando con las muertes por opiáceos y 4,6 veces (95% CI: 2,5-8,5) superior comparando con los suicidios por ahorcamiento⁸⁷. Además, la cocaína también tienen un efecto catecolaminérgico (hipertensión y vasoconstricción cerebral⁴³) y un efecto protrombótico, ambos posiblemente responsables de ictus⁸⁸.

Para valorar el efecto real que tenía la cocaína sobre la incidencia de ictus, Sordo et al realizaron un metanálisis de todos los estudios publicados al respecto. Los autores hallaron que la exposición a cocaína estaba asociada con un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular (sin distinguir entre tipos) con una Odds Ratio de 13,9 (IC del 95%: 2,8-69,4). Este riesgo aumentado se ha observado tanto para los ictus isquémicos con Odds Ratio alrededor de 2, llegando a 7 en las mujeres⁸⁹, como también se ha observado con el ictus hemorrágicos con Odds Ratio entre 2.33-6.1⁹⁰. Si bien es cierto que existen algunas series de casos que no muestran significación estadística en la asociación entre ictus y cocaína, los autores concluyen que la evidencia epidemiológica sugiere que el consumo de cocaína aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, considerando también que estudios poblacionales específicamente son necesarios para valorar la interacción de factores como el tiempo de consumo, el uso concomitante de otras drogas y el tipo de accidente cerebrovascular⁹⁰.

No existen estudios que comparen la evolución de los ictus relacionados con el consumo de cocaína y los individuos sin consumo de cocaína; ni tampoco la evolución de los pacientes consumidores. Por el momento no podemos considerar el ictus asociado al consumo de cocaína como una entidad diferenciada como si veremos que sucede en el infarto de miocardio.

Dolor torácico y síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína

El dolor torácico es una manifestación muy frecuente de la patología cardiovascular y una consulta muy frecuente en los servicios de urgencias (SU). Entre las múltiples causas de dolor torácico no mecánico el síndrome coronario agudo es un reto diagnóstico para el personal asistencial de los SU. El dolor torácico puede incluir pacientes sin patología o ser una urgencia vital. El “triage” de estos enfermos es un reto incluso para el personal con experiencia. Además, como hemos visto, el consumo de cocaína puede causar todo el espectro de patología cardiovascular responsable del dolor torácico y, como veremos, puede producir dolor torácico por sí mismo, convirtiéndose en un reto mayor en los SU.

Dolor torácico asociado al consumo de cocaína

Entre las consultas a los SU por complicaciones relacionadas por consumo de sustancias, la cocaína presenta un papel muy destacado, que ha aumentado en los últimos años, causando hasta 162 visitas por 100.000 habitantes⁹¹. Las complicaciones cardiovasculares por consumo de cocaína representan el 22.7% del total de complicaciones médicas por cocaína, siendo la mitad de las mismas por dolor torácico⁹².

Si bien la percepción por el personal que atiende en los SU es que las consultas por abuso de cocaína no revierten gravedad, hay que destacar que el 18.6% de las mismas acaban en ingreso hospitalario y el 1% fallecen durante el mismo⁹². Por otra parte, los pacientes pueden necesitar reconsultar a los SU con el consiguiente consumo de recursos sanitarios. Miró et al. en el SU del Hospital Clínic de Barcelona en 2009 identificaron los factores que determinan la reconsulta a un SU tras la asistencia por problemas relacionadas con el consumo de cocaína. El 17% de los pacientes reconsultaron al SU tras un seguimiento de un año por problemas relacionados con el uso de sustancias de abuso, siendo el antecedente de consulta urgente por drogas de abuso y la necesidad de valoración urgente por parte del psiquiatra de guardia las relacionadas con un mayor riesgo de reconsulta⁹³.

El dolor torácico es una causa frecuente de consulta a los SU. Dentro de su valoración debemos ser capaces de detectar el dolor torácico asociado al consumo de cocaína (DTC) que se presenta en un no despreciable número de pacientes y que además presenta características diferenciales en su manejo. La parte más importante de la valoración del DTC, así como el dolor torácico no asociado al consumo de cocaína, es la detección de los pacientes que presentan un SCA. Es cierto que además de ser lo más importante esto también es lo más difícil en la práctica diaria, siendo un reto mayúsculo para los SU.

Prevalencia del Dolor torácico asociado al consumo de cocaína

La prevalencia de consumo de cocaína en los pacientes que consultan por DT varía en función de la población seleccionada y también por el método que utilizemos para su detección. Bishop et al en 2008 analizaron retrospectivamente 97 pacientes con DT y observaron un 1.9% de los pacientes con DTC (siendo la

anamnesis, en este caso “autoreportado” por el paciente)⁹⁴. Al mejorar el método de detección del DTC la prevalencia del mismo aumenta. Bosch et al analizaron, con anamnesis específica y determinación de metabolitos en orina, una muestra de más de 1200 pacientes menores de 55 años que consultaban al SU con dolor torácico; la prevalencia de consumo de cocaína fue del 5%⁹⁵. Datos muy parecidos a los obtenidos por Hollander donde el 5.7% de los pacientes presentaban DTC. Diferenciando claramente entre poblaciones urbanas donde se elevaba hasta el 14-25% o en áreas suburbanas donde el 7% de los pacientes tenían niveles detectables de cocaína o sus metabolitos en orina⁹⁶.

Si consideramos las grandes series de DTC que muestran datos de prevalencia de DTC del 5-6% siendo muy alejadas en el tiempo y de países muy diferentes, podemos asumir que esta podría ser la prevalencia real del DTC.

Manejo del Dolor torácico asociado al consumo de cocaína

El manejo inicial del DTC no tiene por que diferir del realizado al los pacientes con dolor torácico no traumático en los servicio de urgencias. La anamnesis y la exploración física deben ser los pilares de la valoración de cualquier dolor torácico y en el caso que nos ocupa la entrevista dirigida al consumo de cocaína debe ser obligada.

El problema principal es que los facultativos que atienden a estos pacientes con dolor torácico frecuentemente no perciben la cocaína como un factor de riesgo y frecuentemente no lo introducen en sus anamnesis. En un estudio realizado en el Reino Unido, se observo que únicamente en el 4% de las historias clínicas de los pacientes con dolor torácico se recogía el consumo o no de cocaína y la mitad de los profesionales no preguntaban por el mismo a sus pacientes con dolor torácico⁹⁷.

Por otro lado, hay que conocer que a pesar de realizar una correcta entrevista, esta no es el método más sensible para detectar el consumo de cocaína. En el estudio de Bosch et al, de los 63 pacientes con consumo reciente demostrado por determinación de laboratorio, 10 pacientes (el 15.9%) negaron ningún tipo de consumo en la anamnesis. Datos corroborados por estudios con determinación de metabolitos en cabello, donde la prevalencia de consumo reciente de cocaína (en el último mes o el último año) era entre 4 y 13 veces superior si se recogía con la determinación en cabello respecto a la anamnesis⁹⁸. Estos datos eran mucho más

exagerados si en lugar de comparar la determinación de metabolitos en cabello en los pacientes consumidores recientes se realizaba en aquellos pacientes que habían consumido alguna vez en su vida, donde los pacientes escondían mucho su consumo; la prevalencia por determinación en cabello era 21 veces superior que la obtenida por anamnesis⁹⁸.

Por lo tanto, en la valoración de los pacientes con DTC se debería realizar una determinación de los metabolitos de la cocaína en orina además de la anamnesis específica del consumo de tóxicos, tal y como recomiendan el grupo de Bosch.

Otro de los pilares en la atención a los pacientes con DT es el electrocardiograma. En los pacientes con DTC el ECG también presenta limitaciones respecto a los DT no asociados al consumo de cocaína. Hollander en 1994 observó que el ECG para el diagnóstico de infarto de miocardio presentaba una sensibilidad en los pacientes con DTC del 35.7% con un valor predictivo positivo del 17.9%, un valor predictivo negativo del 96% y una especificidad del 89.9%⁹⁶. Estos datos se entienden revisando el trabajo de Gitter et al en un estudio con 101 pacientes con DTC y diagnóstico de infarto. Los autores observaron que en el ECG de admisión de pacientes con infarto se interpretaron como normales en el 32% de los pacientes; lesión miocárdica aguda en el 8%; repolarización precoz en 32%; hipertrofia ventricular izquierda en el 16% y "otras alteraciones" en el 12%. El 43% de los pacientes tenían elevación del segmento ST que cumplía con los criterios electrocardiográficos de reperfusión (trombolisis por ser un estudio del 1991), pero la mayoría se debía a repolarización precoz⁹⁹. Estos datos se entienden si tenemos en cuenta que la población de pacientes consumidores crónicos de cocaína presentan alteraciones electrocardiográficas o variantes de la normalidad con mucha frecuencia, haciendo más difícil el diagnóstico por el ECG en los SCA.

El tercer pilar de la valoración del DT en los SU son los marcadores de necrosis miocárdica, las Creatin-fosfoquinasa, su fracción MB y las troponinas. Los marcadores de daño miocárdico también se han estudiado en el contexto del DTC. Hollander et al en 1997 estudio el papel de los marcadores de daño miocárdico en 97 pacientes con DTC. Los marcadores se analizaron en el momento de su presentación para determinar la especificidad en el diagnóstico de IAM. Observaron que en los pacientes con DTC la CK y la mioglobina presentaban un descenso significativo de su especificidad para diagnosticar IAM. Por el contrario,

la CK-MB, a pesar de presentar un descenso, su especificidad (del 82 al 75%) no llegaba a disminuir de forma significativa y la troponina I mantenía altas tasas de especificidad (mantenía el 94%) en el diagnostico de IAM asociado al consumo de cocaína¹⁰⁰. En los pacientes con consumo de cocaína la mitad de ellos presentan elevación de la CK sin presentar insulto cardiaco, como manifestación de una rbdomiolisis por cocaína sin necesariamente causar daño cardiaco. Por este motivo los valores de mioglobina, CK y CK-MB (en menor medida) pueden verse alterados sin necesidad de ser a causa de un SCA.

La correcta identificación de los pacientes con IAM asociado a cocaína puede resultar difícil por las dificultades en la interpretación del ECG debidas a la frecuentes anormalidades que presentan estos pacientes y por la elevada presencia de repolarización precoz en pacientes jóvenes y también por las dificultades en la interpretación de los biomarcadores. Por esto, los grupos con más experiencia en la atención de los pacientes con DTC recomiendan un algoritmo de manejo que se reproduce en la figura 5.

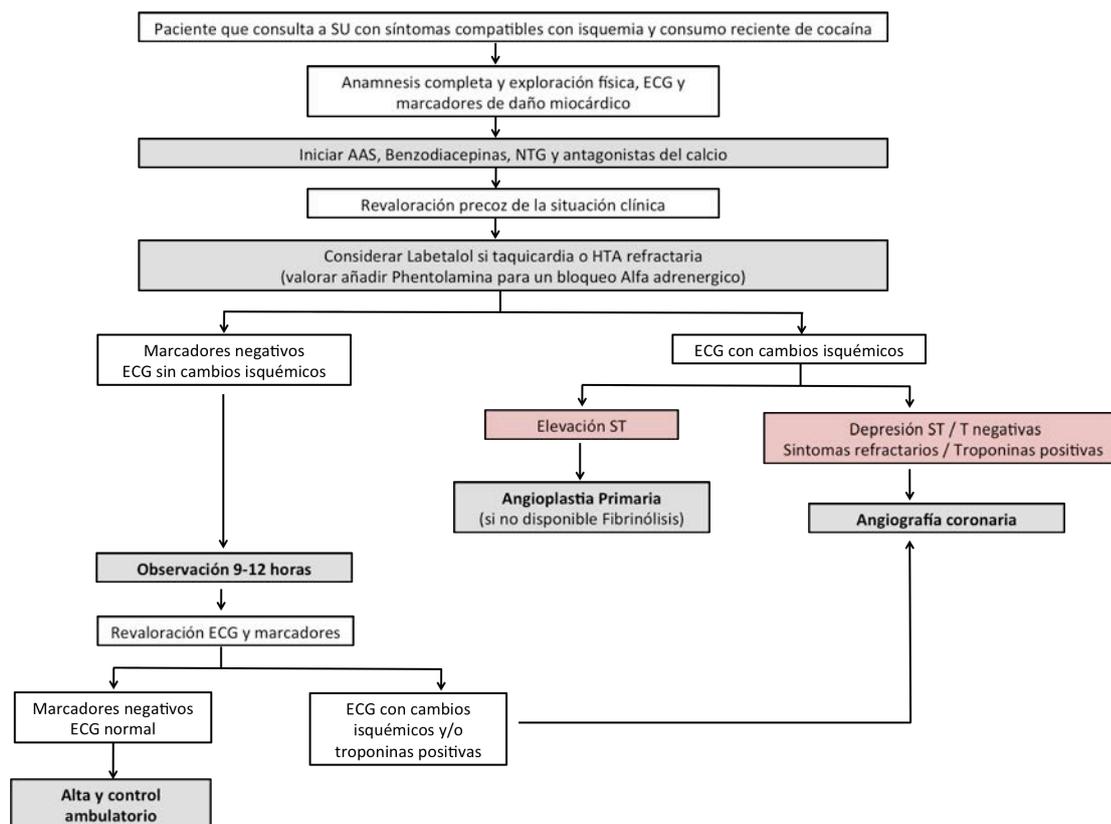


Figura 5: Algoritmo de manejo del Dolor torácico asociado al consumo de cocaína. Adaptado de Agrawal PR et al. ECG: Electrocardiograma, HTA: Hipertensión arterial, AAS: Acido Acetil Salicílico, NTG: Nitroglicerina

Como vemos en el algoritmo, se recomienda una revaloración inicial precoz de la situación clínica del paciente, encaminada principalmente a la valoración de la efectividad del tratamiento inicial para controlar los efectos simpaticomiméticos que causa la cocaína, reservando los betabloqueantes (BB) para aquellos casos que no se controlen con el tratamiento habitual.

Otro punto a destacar es el periodo de observación de los pacientes que no presentan alteraciones ECG iniciales ni marcadores que se recomienda de 9-12 horas. El periodo de observación de 9-12 horas para los pacientes con DTC fue propuesto por Weber et al en una muestra de 302 pacientes de bajo-moderado riesgo, con determinaciones de troponinas y ECG a las 3, 6 y 9 horas. El protocolo de observación presentaba una muy baja tasa de muerte o infarto de miocardio (1.3% en pacientes que continúan consumiendo) a los 30 días de seguimiento¹⁰¹. La utilidad de periodos de observación reducidos que permiten los protocolos que utilizan troponinas ultrasensibles no están bien establecidos en el contextos del DTC.

En la valoración de los pacientes con DTC los test de isquemia tienen un papel controvertido. En los pocos estudios, de reducido numero de pacientes, que intentan valorar la utilidad de los test de isquemia en el DTC se han obtenido resultados discretos, pareciendo poco eficaces para detectar los pacientes de riesgo más allá de la valoración clínica. En una revisión de Schwartz et al observó únicamente 4 positivos de 189 test, incluso en aquellos pacientes que se acabaron diagnosticando de infarto (0 de 20 fueron positivos)¹⁰². Kontos et al estudio a 218 pacientes con SPECT con tecnecio en reposo para diagnosticar infarto y SPECT de esfuerzo como alternativa a ingresar para realizar test invasivos. De los test en reposo, de los 5 positivos únicamente 2 fueron diagnosticados de infarto y de los test de esfuerzo únicamente 6 de 67 fueron positivos para isquemia¹⁰³. Hay que reconocer que los pacientes con DTC tienen baja probabilidad pre-test por lo que son un escenario complicado para las pruebas diagnosticas.

Mención a parte merecen los estudios con tomografía computerizada realizada en la fase aguda para intentar realizar un mejor "screening" de estos pacientes con DTC. La tomografía computerizada se ha demostrado con un valor predictivo negativo muy bueno y útil para identificar los pacientes con DTC con baja probabilidad de desarrollar infarto o isquemia miocárdica. Walsh et al en un

estudio analizó 59 pacientes con DTC de bajo riesgo con una estrategia de TAC precoz y alta con observación y posterior TAC coronario. Únicamente 6 (10%) pacientes presentaron lesiones superiores al 50%. Al seguimiento, ninguno de los pacientes con TAC negativo presento infarto muerte al año; demostrándose una alternativa válida para una valoración precoz en los enfermos de bajo riesgo¹⁰⁴.

Prevalencia de infarto de miocardio en el dolor torácico asociado al consumo de cocaína.

La incidencia de infarto en los pacientes que consultan a los SU por DTC es una parte importante de la valoración. La incidencia varia en función de las series (posiblemente por la selección del tipo de población a estudiar) siendo aceptada una incidencia entre el 0.7 y el 6% de los pacientes con DTC⁹¹. Con datos de zonas urbanas de Estados Unidos, Weber et al observaron una prevalencia de IAM asociado a cocaína del 6% (intervalo de confianza 95%, 4.1-8.9%)¹⁰⁵. En nuestro país, Bosch et al analizaron, con anamnesis específica y determinación de metabolitos en orina, una muestra de más de 1200 pacientes menores de 55 años que consultaban al SU con dolor torácico. Los consumidores recientes de cocaína mostraron una mayor prevalencia de infarto de miocardio que la población no consumidora, llegando a ser al 16% de los pacientes con DCT respecto al 4% de los pacientes sin consumo de cocaína⁹⁵.

Existe una relación temporal entre el consumo de cocaína y la presentación de IAM. Hollander et al en una revisión de los casos publicados en la literatura observó que las tres primeras horas después del infarto eran las más importantes ya que dos tercios de los infartos por cocaína ocurren dentro de este periodo¹⁰⁶. Hay que decir que los Infartos producidos por cocaína se distribuían entre 1 hora y hasta 4 días después del consumo de cocaína. La máxima incidencia se produce cuando la cocaína presenta su mayor efecto, pero una franja temporal tan grande del efecto no se explica solo por el efecto directo de la cocaína, siendo posible un efecto de sus metabolitos o procesos subclínicos que debutan días después. La asociación con alcohol produce un metabolito activo que puede perdurar el efecto de la cocaína.

Síndrome coronario agudo y consumo de cocaína.

Como hemos visto, los pacientes con dolor torácico y consumo de cocaína presentan una mayor incidencia de síndrome coronario agudo. Esto es debido a que el consumo de cocaína es un factor desencadenante (“trigger”) de un SCA.

La asociación entre infarto y cocaína fue descrita inicialmente en 1982 por Coleman et al¹⁰⁷, como un primer caso clínico reportado en la bibliografía. No fue hasta el 1999 cuando Mittleman et al¹⁰⁸ presentan una serie de casos que demuestran la asociación entre el infarto agudo de miocardio (IAM) y el consumo reciente de cocaína como desencadenante o “trigger”. Observaron que el consumo de cocaína aumentaba el riesgo relativo, de sufrir un infarto hasta 24 veces a los 60 minutos del consumo (Odds Ratio de 23.7 Intervalo de Confianza de 8.1-66.3), independiente de la cantidad o la vía utilizada o la frecuencia del consumo¹⁰⁸. El infarto relacionado con cocaína se describió en pacientes con todos los escenarios de consumo; dosis muy variables entre 200 y 2000mg, en diferentes vías de administración y en consumidores crónicos o en primeras consumiciones. No existe un perfil de pacientes característico del IAM asociado a cocaína.

Bamberg et al en un estudio de valoración de anatomía coronaria por TAC no demostró diferencias en la extensión de la EAC, pero se observó que los pacientes que consultaban por dolor torácico y consumo de cocaína tenían un mayor riesgo de sufrir un SCA (14% vs 2%, p=0,008), con 6 veces más riesgo de SCA que los no consumidores después de ajustar por los factores de riesgo cardiovascular (OR 5.79, IC95% 1.24-27.02, p=0,02), incluso después de ajustar por las variables de anatomía coronaria⁶⁷. Nawrot et al en un metaanálisis de factores causales de infarto compararon la exposición a cocaína con múltiples desencadenantes conocidos de la literatura. La cocaína era la que mayor riesgo individual presentaba de todos los desencadenantes estudiados¹⁰⁹. En la población general el consumo de cocaína presenta bajas prevalencias por lo que a pesar de ser un potente desencadenante de SCA la cocaína en el global de infartos tiene poco peso para ser el responsable de la mayoría de los mismos¹⁰⁹. Esto es cierto en la población general pero si nos circunscribimos a poblaciones más jóvenes el porcentaje de consumo aumenta y por tanto el peso específico de la cocaína como “trigger” de los SCA también. Bosch es su estudio en pacientes con dolor torácico

en menores de 55 años observó una clara relación con la edad, siendo superior al 10% en los pacientes menores de 45 años⁹⁵.

La asociación de la cocaína con la enfermedad arterial coronaria y los SCA va más allá de la mera actuación como desencadenante. Ya hemos visto como la cocaína es capaz de actuar a través de diversos mecanismos sobre las arterias. En las coronarias el consumo de cocaína puede causar un síndrome coronario agudo por tres mecanismos por vasoespasmo, aumento de trombogenicidad y aumento de la enfermedad coronaria²⁹. No queremos decir que los otros mecanismos no intervengan en los SCA asociados al consumo de cocaína, solo que la toxicidad directa y el mayor consumo de oxígeno por el miocardio no son factores causales sino que aumentarían el daño miocárdico asociado. Así como un mayor estrés de pared por el efecto simpaticomimético (incremento de TA) puede facilitar la ruptura de la placa aterosclerótica e iniciar el proceso. La figura 6 muestra esquemáticamente los procesos que causan un síndrome coronario agudo (SCA).

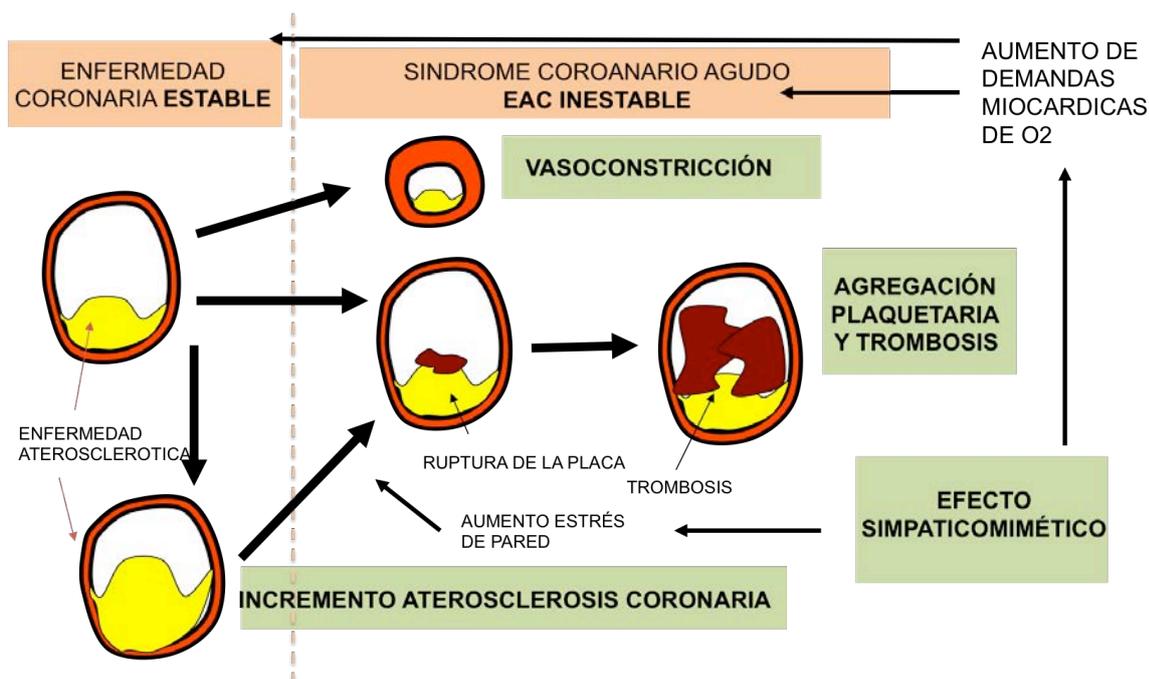


Figura 6: Representación esquemática de los efectos de la cocaína sobre las arterias coronarias. Creado a partir de imágenes del Curso "Atenció precoç a la síndrome coronària aguda als serveis d'urgències". Pla director de malalties del aparell circulatori. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

La evolución de los pacientes con IAM asociado a consumo de cocaína parece que presentan una evolución diferente al resto de IAM. Al tratarse de pacientes jóvenes las complicaciones cardiovasculares son relativamente

infrecuentes y ocurren principalmente en las primeras 12 horas de evolución¹⁰². Las complicaciones hospitalarias son superiores al resto de pacientes, presentando las arritmias ventriculares entre el 4 y 17% de los pacientes, la insuficiencia cardiaca en un 5-7%. Este aumento de complicaciones puede ser la explicación del aumento de la estancia hospitalaria y de los costes económicos observados en estos pacientes¹¹⁰. Según las series americanas, la mortalidad hospitalaria es inferior al 2%¹¹¹ a pesar de presentar una mayor número de complicaciones. En estos mismos registros americanos se ha observado un peor pronóstico al seguimiento de los pacientes con DTC, siendo la continuación del consumo de cocaína un factor de riesgo de recidiva del DTC y de infarto al seguimiento¹¹².

Parece plausible, basándonos en la evidencia científica existente, que los SCA asociados al consumo de cocaína presentan una características especiales que los diferencian del resto de pacientes con SCA. Esto nos motiva a intentar responder algunas preguntas sobre esta entidad en nuestro medio con los datos obtenidos durante 14 años en nuestros pacientes con SCA.

Hipótesis del estudio

En nuestro trabajo nos hemos planteado responder a la siguiente hipótesis de trabajo:

El consumo reciente de cocaína asociado a un síndrome coronario agudo (SCA-ACC) tiene un impacto pronóstico deletéreo a corto y largo plazo respecto al SCA no debido a cocaína.

Objetivos del estudio

Los principales objetivos del estudio son:

- 1- Identificar la prevalencia del consumo cocaína entre los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo.
- 2- Analizar si el consumo crónico de cocaína puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular
- 3- Identificar si un infarto de miocardio asociado al consumo reciente de cocaína (SCA-ACC) es igual a uno sin consumo reciente de cocaína
- 4- Caracterizar si el tratamiento administrado al SCA-ACC es igual a los SCA sin consumo de cocaína.
- 5- Análisis del seguimiento a largo plazo del SCA-ACC.

Material y Métodos

Para intentar responder a la hipótesis planteada diseñamos un protocolo de investigación observacional del síndrome coronario agudo (SCA) asociado al consumo de cocaína, en pacientes jóvenes. En el año 2000, se diseñó un protocolo específico de ingreso en la unidad coronaria a realizar a los pacientes con SCA. La recogida de datos de este protocolo de investigación se inició en el año 2001, y para ello no se requirió financiación adicional.

Las determinaciones de cocaína en orina siempre han sido análisis de carácter clínico, sin ninguna implicación medico-legal de las mismas para el paciente, principalmente por no asegurar la cadena de custodia necesaria para tal fin.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético del hospital Germans Trias i Pujol. Los datos obtenidos siempre han asegurado la confidencialidad de los pacientes y han cumplido con las directrices marcadas por la Declaración de Helsinki para estudios médicos.

Medios disponibles

El Hospital Universitario Germans Trias i Pujol es un centro de alta complejidad o hospital terciario situado en la área metropolitana de Barcelona. Es el hospital de referencia en cardiología para aproximadamente 800.000 habitantes de las regiones del Barcelonés Nord, Maresme y la Selva. El hospital dispone de una Unidad Coronaria (UC) de 8 camas, con posibilidad de realizar todos los tratamientos cardiológicos de alta complejidad excepto el trasplante cardiaco.

En el año 2000 se inauguró la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista con una sala de hemodinámica. La unidad realiza anualmente más de 900 intervencionismos coronarios percutáneos (ICP), aproximadamente 350 ICP en el seno del infarto (principalmente angioplastias primarias (AP)), así como la mayoría de los procedimientos de cardiopatía estructural del adulto. La unidad es pionera en el abordaje de los procedimientos por vía radial en España, realizándose desde el 2002 y siendo actualmente la vía de acceso de elección, sobretudo en los enfermos con SCA que es donde más beneficio clínico se ha demostrado. La cirugía cardiaca se inauguró a finales del 2000, siendo en la actualidad un centro de excelencia con la realización anual de más de 500 cirugías con circulación extracorpórea.

El hospital Germans Trias i Pujol dispone de una guardia de cardiología (medico adjunto y residentes) con presencia física en el hospital 7días/24horas para la atención de los enfermos ingresados y traslados a la UC y hospitalización convencional, así como para la valoración de los pacientes cardiológicos que acuden a urgencias. También se dispone de guardias localizables de cardiología intervencionista y cirugía cardiaca para realizar procedimientos de alta tecnología 24 horas al día y 365 días al año desde el 2007.

Nuestro hospital es referencia para los enfermos cardiológicos de 3 hospitales comarcales con urgencias pero sin unidad de cuidados intensivos (H. Badalona, H. Esperit Sant y H. Calella a 5.0, 9.1, 47.4 Km de nuestro centro, respectivamente) y un hospital comarcal con unidad de cuidados intensivos no específicamente cardiológicos (H. Mataró a 24.4 Km)(Fuente: Google Maps). La distribución de los diferentes hospitales y unidades asistenciales del Sistema de Emergencias Medicas (SEM) en el Barcelonés Nord y Maresme se muestran en la figura 7.



Figura 7: Distribución de los hospitales y las unidades del Sistema de Emergencias Médicas (SEM) en el territorio de referencia del H. U. Germans Trias i Pujol. Cortesía del Dr. Fernandez-Nofrerias.

Protocolos asistenciales en el SCA

El primer paso para el manejo de los pacientes con SCA es la clasificación que se realiza mediante el ECG en la fase inicial. Diferenciamos dos entidades con un manejo claramente diferente en función de la presencia o no de elevación del segmento ST en el electrocardiograma. Si tenemos una elevación del segmento ST (SCAEST) es una emergencia o si por el contrario no tenemos una elevación del segmento ST estamos ante un SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST).

Manejo del SCAEST

El SCAEST se caracteriza generalmente por la oclusión completa de la arteria coronaria por parte del trombo. Esta oclusión provoca que desde el momento inicial una zona de miocardio no reciba irrigación y por lo tanto sufrirá un infarto si se perpetua más allá de 20-30 minutos. El tratamiento a realizar es la reperfusión, ya sea mecánica mediante la angioplastia primaria o farmacológica mediante la fibrinólisis sistémica. En la actualidad, los estudios han demostrado que el mejor tratamiento para el SCAEST es la angioplastia primaria¹¹³, pero hasta su generalización en nuestro país la terapia princeps fue la fibrinólisis, como lo demuestran los datos de los registros IAMCAT. En ellos se observa el progresivo incremento de la AP pero solo alcanzaba el 30% de los pacientes en 2006¹¹⁴. Como marcan las guías de práctica clínica, la indicación de revascularización se establece en todo paciente con una elevación persistente del segmento ST o un bloqueo de

rama izquierda del Haz de Hiss de nueva aparición de menos de 12 horas de evolución¹¹⁵. El tratamiento de elección en el SCAEST depende de la disponibilidad de la AP en cada momento.

En nuestro hospital, ya en los inicios de la Unidad de Cardiología Intervencionista se apostó por la AP como el tratamiento más adecuado para el SCAEST. Inicialmente la AP se realizaba en horario de trabajo de cardiología intervencionista, siendo la fibrinólisis sistémica el tratamiento de reperfusión más frecuentemente utilizado. Progresivamente el horario de realización se fue ampliando hasta que a partir del 2007 se inicio un programa de alertas de la Unidad de Cardiología Intervencionista para realizar AP 24 horas al día 7 días a la semana. Des de el 2007 la AP se convirtió en prácticamente el único tratamiento de reperfusión que se realizaba en nuestra área de referencia.

Como hemos visto, el SCAEST es una patología tiempo dependiente. La oclusión de la arteria coronaria condiciona una zona de riesgo, que si no se actúa sobre ella de forma inmediata producirá un infarto, una necrosis y por lo tanto una cicatriz. El tiempo transcurrido desde el momento del inicio del infarto hasta el tratamiento optimo es uno de los principales condicionantes de la supervivencia a largo plazo. Además, la fibrinólisis es mucho más efectiva cuanto más precoz es el infarto y la superioridad de la AP sobre la fibrinólisis decrece en el tiempo hasta igualarse las dos terapias alrededor de los 110-120 minutos de retraso^{116,117}. Todos estos condicionantes temporales hacen que se hayan establecido circuitos organizados para que la asistencia a los pacientes con SCAEST sea lo más eficaz posible.

Desde el inicio nuestro hospital forma parte del “Codi Infart”. En junio del 2009 se instauró en Cataluña un protocolo de actuación en red llamado “CODI infart” para la atención a los pacientes con SCAEST. La organización prioriza la AP como tratamiento de elección en los casos en que esta se pueda realizar en los intervalos de tiempo recomendados por las guías clínicas. El proceso de creación del “CODI infart”, la organización territorial, los recursos disponibles y los primeros resultados se han publicado en un suplemento de la Revista Española de Cardiología¹¹⁸. En síntesis, cuando un paciente presenta dolor torácico y un ECG compatible con STEMI se activa el proceso asistencial en red (CODI Infart) con una llamada al Centro Coordinador del Sistema de Emergencias Medicas (único para la

prestación de servicios en todo el territorio catalán y adscrito al “Departament de Salut” del gobierno de la “Generalitat de Catalunya”). El Centro coordinador determina el tiempo previsto para acceder a la AP en función de la situación clínica del paciente, la distancia al centro de IPC y la disponibilidad de recursos. Si la demora estimada se ajusta a los tiempos recomendados se indica AP y se asigna el paciente a uno de los 10 hospitales que realizan AP dentro de la red. El centro coordina todo el proceso incluyendo el traslado con ambulancia medicalizada directamente a la sala de hemodinámica y alerta al centro receptor.

Manejo del SCASEST

En la mayoría de pacientes con SCASEST el tiempo no es un factor tan crítico, por lo que ganan relevancia en la asistencia médica dos aspectos como son la estratificación del riesgo y el tratamiento farmacológico.

Referente a la asistencia de los pacientes con SCA, en toda el área de referencia se derivan de forma emergente para la realización de AP todos los pacientes con SCAEST, los atendidos directamente por el servicio de emergencias médicas y también los atendidos por los 4 hospitales referentes. En el SCASEST, los tres centros sin cuidados intensivos remiten de forma urgente todos los pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alta según la valoración de las guías clínicas y el Hospital de Mataró nos remite inicialmente solo los pacientes que requieran un tratamiento cardiológico más especializado (ICP, asistencia circulatoria,...). En la UC ingresaban los pacientes con SCAEST de menos de 24 horas de evolución y los SCASEST de riesgo moderado-severo según las diferentes escalas clínicas de valoración o puntuaciones de riesgo. La tabla 4 muestra los criterios de riesgo moderado y/o alto de los protocolos asistenciales de la UC.

Criterios de Alto Riesgo	Criterios de Moderado Riesgo
Presentar alguno de los criterios: - Inestabilidad Hemodinámica (shock, EAP, hipotensión o IM), - Angina recurrente a pesar de tratamiento adecuado. - Angina de reposo con cambios del segmento ST durante los episodios. - Alteraciones marcadas o persistentes del segmento ST - Troponina I elevada > 10 veces el valor normal - Angina postinfarto - Arritmias ventriculares graves - Disfunción ventricular (FEVI<35%)	Sin criterios de Alto riesgo pero con la presencia de alguna de las siguientes: - Angina de reposo o angina prolongada con cambios en el ECG en las 24-48 horas previas. - Angina de reposo con descenso del ST inferior a 1mV - Onda T negativa profunda en varias derivaciones - Antecedente de infarto de miocardio o revascularización coronaria. - Afectación vascular de otros territorios (cerebral, periférico,...) - Diabetes Mellitus. - Edad superior a 70 años - Troponina I elevada entre 5-10 veces del valor normal.

Tabla 4: Criterios clínicos de clasificación de riesgo moderado y alto en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según el protocolo asistencial del Hospital Germans Trias i Pujol. Fuente: Dr. Curós y Dr. Serra: Protocolo Asistencial del manejo del Angina inestable e infarto no Q. HUGTiP año 2008.

Respecto al tratamiento farmacológico en estos pacientes únicamente destacar dos aspectos, el tratamiento con BB y el tratamiento antiagregante. El protocolo asistencial en SCA recomienda el uso de tratamiento con BB a todos los pacientes que no presenten contraindicación a su administración y su valoración cuidadosa en los pacientes con sospecha de vasoespasmo coronario, sugiriendo como alternativa el diltiazem en estos casos. El tratamiento anticoagulante y antiagregante doble se recomienda en los enfermos de riesgo moderado y alto. El tratamiento antiagregante realizado en este estudio se realizó con AAS (dosis de carga de 300mg y mantenimiento de 100-150mg al día) y principalmente clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg y mantenimiento de 75mg al día) como tratamiento doble por los años en que se realizó el estudio. El uso de los nuevos antiagregantes como el prasugrel o el ticagrelor se empezaron a utilizar en nuestro centro en 2013-2014 y no se han recogido específicamente.

Protocolo de ingreso específico para el estudio.

A partir del año 2000, en el protocolo de ingreso a la UC, dentro del apartado de historia clínica/hábitos tóxicos, se incluyó preguntas específicamente dirigidas al consumo de cocaína, la frecuencia del consumo y por otro lado la determinación de los metabolitos de cocaína en orina en la fase inicial del ingreso (en las primeras 48-72 horas).

Con estos nuevos datos y todos los datos clínicos que ya se recogían en la UC, así como, con los datos recogidos por la unidad de cardiología intervencionista se ha realizado un registro prospectivo de todos los pacientes menores de 50 años que ingresaban en la UC de nuestro hospital por SCA.

Tipo de estudio

Estudio unicéntrico, observacional, prospectivo no financiado.

Criterios de inclusión

Pacientes que ingresan por SCA con diagnóstico final de infarto de miocardio o angina inestable.

Edad en el momento del ingreso igual o inferior a 50 años.

Periodo de estudio

En el presente estudio se han incluido todos los pacientes con fecha de ingreso comprendida entre el 1 de enero del 2001 hasta 31 de diciembre del 2014, una vez el protocolo de actuación en SCA menores de 50 años ya estaba bien establecido en la práctica clínica diaria.

Recogida de datos

La recogida de datos se realizó de forma prospectiva por parte del personal asistencial habitual de la UC mediante un formulario específico de recogida de datos de uso habitual. En el mismo se incluyen las características sociodemográficas, los antecedentes patológicos y los factores de riesgo

cardiovascular, así como la evolución, la aparición de complicaciones, los tratamientos y procedimientos realizados durante su estancia en la UC.

Los datos de la coronariografía y el intervencionismo coronario percutáneo han sido recogidos por el personal de cardiología intervencionista mediante formularios de recogida de datos habituales para la Unidad de Cardiología Intervencionista. La evolución y mortalidad hospitalaria se han registrado mediante el informe de alta/epicrisis de hospitalización del servicio de Cardiología por parte del equipo del investigador principal.

Inicialmente el protocolo de recogida de datos se circunscribía únicamente a la evolución hospitalaria y con esos datos hasta el 2008 se publicó un artículo en la revista *European Heart Journal* (revista del primer tercil en Factor de Impacto en cardiología) con los resultados intrahospitalarios¹¹⁹. En la preparación del manuscrito nos dimos cuenta que para mejorar la calidad del registro debíamos conocer la evolución posterior. El seguimiento de los pacientes se realizó de forma retrospectiva hasta el 2008 y prospectiva des de entonces. La calidad de los datos introducidos se han validado mediante auditoria interna de los casos introducidos, realizada por el propio equipo investigador.

Variables recogidas y definiciones

Se han recogido múltiples variables clínicas, epidemiológicas, hemodinámicas y de la evolución clínica. Las definiciones para las variables se detallan en las tablas correspondientes en función del tipo de variable de que dependan. Los tratamientos y procedimientos diagnósticos aplicados a cada paciente han dependido exclusivamente de los facultativos responsables del paciente, siendo este un estudio de no intervención. Estamos delante de un registro de practica clínica habitual, sin intervención sobre el curso de los pacientes más allá del efecto propio de la misma observación.

VARIABLES CLÍNICAS

- Antecedentes personales y hábitos tóxicos

Las variables recogidas referentes a las características basales de los pacientes y el consumo de tóxicos se presentan en la siguiente tabla:

Variable	Categorías	Definición
Edad	Cuantitativa discreta	Edad del paciente en el momento del ingreso
Sexo	Varón / Mujer	Género del paciente.
Tabaquismo	Fumador	Pacientes fumadores activos, independientemente de la cantidad consumida, en el momento del ingreso.
	Exfumador	Pacientes que no presentaban consumo activo de tabaco los últimos 6 meses previos al ingreso.
	No fumador	Pacientes que nunca habían consumido tabaco.
Consumo de cocaína	Habitual	Pacientes con consumo de cocaína a diario o prácticamente a diario, independientemente de la dosis y la vía de administración.
	Ocasional	Pacientes que a pesar de presentar un consumo activo de cocaína en el momento del ingreso, este no era diario o semanal.
	Exconsumidor	Pacientes con consumo de cocaína en algún momento de su vida (independientemente de la vía utilizada) sin un consumo activo en al menos el mes previo al ingreso.
Consumo de riesgo de alcohol	No consumidor	Pacientes sin consumo de cocaína en ningún momento de su vida.
	Si / No	Consumo de alcohol superior a un consumo moderado, definido por un consumo casi diario superior a 40gr/día en hombres y 25 en mujeres ¹²⁰
Otras drogas	Si / No	Consumo concomitante de otras drogas, independientemente de la cantidad o la frecuencia del consumo

Se han dividido los enfermos en 4 grupos en función de la edad, para visualizar mejor la relación de la prevalencia/incidencia del consumo de cocaína en los diferentes perfiles de edad; grupo 1: edad igual o inferior a 30 años, grupo 2: edad entre 31 y 39 años, grupo 3: entre 40 y 44 años y grupo 4: entre 45 y 50 años.

- Antecedentes patológicos y cardiológicos:

Las variables recogidas referentes a los antecedentes patológicos de los pacientes se muestran en la siguiente tabla:

Variable	Categorías	Definición
<i>Factores de riesgo Cardiovascular</i>		
Antecedentes familiares	Si / No	Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz, debut de la clínica en familiares de primer grado antes de los 50 años en varones o 55 en mujeres.
HTA	Si / No	Antecedente de hipertensión arterial sistémica o de tratamiento de la misma en el momento del ingreso.
Dislipemia	Si / No	Antecedente de alteración del metabolismo de los lípidos (Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia) o tratamiento con estatinas en el momento del ingreso.
Diabetes Mellitus	Si / No	Antecedente de diabetes mellitus (incluyendo la Tipo I y tipo II) en el momento del ingreso o tratamiento con fármacos antidiabéticos orales o insulina en el momento del ingreso.
Vasculopatía periférica	Si / No	Antecedente de diagnostico de vasculopatía de arterias periféricas o clínica de claudicación intermitente de posible origen vascular en el momento del ingreso.
Accidentes vascular cerebral	Si / No	Antecedente diagnosticado de accidente vascular cerebral (hemorrágico o ictus isquémico)
Alteración hematológica	Si / No	Antecedente de cualquier alteración hematológica que predisponga alteraciones de la coagulación o las plaquetas.
VIH / VHC	Si/No	Infección crónica por el Virus de la Inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C.
<i>Antecedentes Coronarios</i>		
Angina	Si / No	Antecedente de diagnostico de angina (estable o inestable) o clínica sugestiva de angina previa al ingreso.
Infarto de miocardio	Si / No	Antecedente de infarto agudo de miocardio (con o sin onda Q en el ECG) previo al ingreso.
Angioplastia coronaria	Si / No	Antecedente de revascularización coronaria mediante intervencionismo coronario percutáneo (angioplastia simple o implantación de stents) previa al ingreso.
Cirugía coronaria	Si / No	Antecedente de revascularización coronaria mediante cirugía de derivación mamario o aortocoronaria previa al ingreso.

- Forma de presentación y diagnóstico del SCA:

Las variables referentes al tipo de presentación del SCA así como el diagnóstico final se recogen en la siguiente tabla. La presentación inicial se definió en función del segmento ST del ECG y el diagnóstico final en función de los hallazgos en el ECG y los marcadores de daño miocárdico; en ambos casos en función de las guías de practica clínica de las principales sociedades científicas.

Para la consideración de infarto agudo de miocardio se utilizo la definición de infarto agudo de miocardio presentada por las sociedades científicas y que se ha ido actualizando en el tiempo. Se considero infarto agudo de miocardio si el paciente presentaba síntomas/signos o cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia miocárdica y positividad de los marcadores de daño miocárdicos

con una curva cinética compatible con infarto agudo^{121,122}, independientemente de los hallazgos sobre la anatomía coronaria.

Variable	Categorías	Definición
Presentación	SCAEST	SCA con elevación persistente del segmento ST (mayor de 1mm en las derivaciones bipolares o 2mm en las derivaciones precordiales en al menos dos derivaciones contiguas) o BRIHH de nueva aparición en el ECG (cita).
	SCASEST	SCA sin elevación persistente del ST o BRIHH en el ECG. Se incluyen los pacientes con elevación transitoria del ST o con cualquier otra alteración del ECG.
Diagnóstico	Angina Inestable	SCA sin aparición de ondas Q patológicas en el ECG evolutivo ni positivización de marcadores de daño miocárdico.
	Infarto no Q	SCA sin aparición de ondas Q patológicas en el ECG evolutivo pero con positivización de marcadores de daño miocárdico.
	Infarto Q	SCA con aparición de ondas Q patológicas en el ECG evolutivo y con positivización de marcadores de daño miocárdico.
Localización del Infarto	Anterolateral	SCA con cambios ECG en derivaciones de cara anterior o lateral.
	Inferoposterior	SCA con cambios ECG en derivaciones del territorio inferior o posterior
	Indeterminado	SCA con ECG que no permite determinar el territorio afecto, ritmo de marcapasos, BRIHH,...

Variables analíticas

La determinación de la presencia de metabolitos de cocaína en orina se realizó de forma cualitativa mediante un análisis inmunoenzimático (DIMENSION Flex® Reagent Cartridge. SIEMENS Healthcare Diagnostics Ltd. Frimley, Camberley, UK) en las primeras 48-72 horas del ingreso.

La extensión del infarto se ha valorado mediante la curva de marcadores de daño miocárdico en plasma; compuesta por creatinfosfoquinasa total (CK), el isoenzima MB (CPK-MB) y la troponina I, considerando positivos los valores de referencia de nuestro laboratorio. En el protocolo de ingreso se solicitaban determinaciones de los marcadores de daño miocárdico en función del tipo de SCA. En el SCAEST (basal, 1 hora 12 horas, 16 horas y 24 horas) en el caso de SCASEST únicamente tres determinaciones (basal, 12 horas y 24 horas). Las diferentes variables analíticas referentes a los marcadores de daño miocárdico y los valores de referencia de nuestro laboratorio son: CK <200 U/L; fracción MB de CK <20; Troponina I <0.5

Variables de la evolución hospitalaria, seguimiento y mortalidad

Las variables y definiciones de las principales complicaciones evolutivas hospitalarias durante el caso índice de SCA se muestran en la tabla siguiente.

Variable	Categorías	Definición
Clasificación de Killip -Kimbal	I	Sin presencia de signos de insuficiencia cardiaca
	II	Crepitantes en tercio inferior de campos pulmonares.
	III	III ruido cardiaco o Edema agudo de pulmón
	IV	Shock cardiogénico
FEVI	%	Fracción de eyección del Ventrículo izquierdo valorado por ecocardiografía (método de Simpson) realizado durante el ingreso hospitalario.
FV	Si / No	Aparición de Fibrilación ventricular objetivada por registro electrocardiográfico
TV	Si / No	Aparición de Taquicardia Ventricular sostenida (30 segundos) o que requiera tratamiento con cardioversión o antiarritmicos
FA	Si / No	Fibrilación auricular paroxística o persistente de nueva aparición en el contexto de SCA. No en los pacientes con FA permanente antes del episodio de SCA.
BAV	Si / No	Bloqueo auriculoventricular de nueva aparición en el contexto del SCA.
TCIVA	Si / No	Trastorno agudo de la conducción eléctrica intraventricular (prolongación del QRS) debido a la isquemia miocárdica extensa (no conocido previamente), como por ejemplo el BBDHH de nueva aparición en un infarto anterior
Pericarditis Epistenocárdica	Si / No	Dolor de características pericárdicas con cambios eléctricos o roce pericárdico de nueva aparición después del infarto.
Mortalidad hospitalaria	Si / No	Muerte por cualquier causa durante el ingreso índice del estudio.

La mortalidad al seguimiento se consideró de forma global para cualquier causa como end-point final, analizando posteriormente de forma específica la mortalidad cardiovascular. Para valorar la evolución clínica después del alta se construyó un evento combinado compuesto por la mortalidad por cualquier causa, la necesidad de ingreso por infarto de miocardio o angina inestable y la necesidad de revascularización (percutánea o quirúrgica). Como hemos visto, el seguimiento se hizo retrospectivo en los pacientes anteriores al 2009 y prospectivo des de esa fecha. Por esta discordancia en el seguimiento se decidió hacer el corte a un año ya que era un seguimiento mucho más fácil de realizar en los pacientes retrospectivos y además era un seguimiento que se realizaba de forma habitual en la unidad de Cardiología Intervencionista. Los “end point” fueron valorados en un corte al año

del ingreso (seguimiento al año) y posteriormente un seguimiento a mayor tiempo de evolución que será diferente en función del año de ingreso (seguimiento a largo plazo). Las definiciones de los eventos se muestran en la siguiente tabla.

Variable	Categorías	Definición
Mortalidad seguimiento	Si / No	Muerte por cualquier causa.
Mortalidad Cardiovascular	Si / No	Muerte documentada por causa cardiovascular o muerte súbita.
MACE	Si/No	Evento combinado (muerte por cualquier causa, ingreso por infarto o angina inestable o necesidad de revascularización) al seguimiento.
TVR	Si/No	Necesidad de tratamiento del vaso posiblemente responsable del SCA en el caso índice
CABG	Si/No	Necesidad de Cirugía de revascularización coronaria durante el seguimiento.
ACTP otro vaso	Si/No	Necesidad de tratamiento de revascularización percutánea sobre otra arteria diferente a la responsable del caso índice.
Reestenosis intrastent	Si/No	Presencia de Reestenosis (proliferación intrastent superior al 50%) que requiere tratamiento.
SAT	Si/No	Trombosis definitiva del stent por clasificación BARC: Confirmada por angiografía o necropsia.

Variables relacionadas con el tratamiento realizado

Se han recogido todas las variables relacionadas con el tratamiento administrado en la fase aguda del ingreso y también al alta. Registrando el tratamiento farmacológico administrado así como los procedimientos terapéuticos o las diferentes terapias de reperfusión realizadas en estos pacientes.

- Tratamiento farmacológicos

Se han registrado los tratamientos farmacológicos administrados, tanto los administrados por vía oral como por vía parenteral. Las variables de tratamiento se han registrado aquellas administradas durante la fase aguda del episodio (durante su estancia en la unidad coronaria) y el tratamiento al alta hospitalaria. Las variables y los fármacos asociados a cada grupo se muestran a continuación:

Variable	Categorías	Fármacos
AAS	Si / No	Acido Acetil- Salicílico
CLP	Si / No	Antiagregantes plaquetarios por Inhibición del receptor del ADP. Principalmente Clopidogrel y recientemente Ticagrelor y Prasugrel.
Heparinas o anticoagulantes	Si / No	Anticoagulantes por vía parenteral. Se recogen la Heparina Sódica y las heparinas de bajo peso molecular.
Betabloqueantes	Si / No	Fármacos bloqueadores de los receptores Beta adrenérgicos orales o parenterales. Principalmente Atenolol, propranolol, esmolol, bisoprolol y carvedilol.
ACA DHP	Si / No	Bloqueadores de los canales de Calcio dihidropiridínicos. Amlodipino y nifedipino principalmente.
DTZ	Si / No	Bloqueante del canal de calcio. Diltiazem
VER	Si / No	Bloqueadores de los canales de Calcio. Verapamilo.
IECA /ARA II	Si / No	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Principalmente Captopil, enalapril y Ramipril,... Así como los fármacos antagonistas del receptor de la angiotensina II.
Aminas vasoactivas	Si / No	Fármacos vasoactivos o aminas vasoactivas, principalmente dobutamina, también dopamina o noradrenalina.
Antiarrítmicos	Si / No	Fármacos con efecto antiarrítmicos, que en el seno del infarto principalmente fueron lidocaína y amiodarona.
Estatinas	Si / No	Fármacos hipolipemiantes de la familia de las estatinas.

Variables de los procedimientos realizados

Entre los procedimientos realizados durante el ingreso se recogen principalmente aquellos procedimientos invasivos, que se resumen en la siguiente tabla, así como el tratamiento de reperfusión realizado en aquellos pacientes que presentaban indicación al mismo. La indicación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos siempre fue a criterio del facultativo responsable de la asistencia del paciente en cada momento.

Se consideró indicación de *terapia de revascularización* (fibrinólisis o AP) en aquellos pacientes son SCAEST (elevación del ST o BRIHH de nueva aparición) de menos de 12 horas de evolución. La terapia de reperfusión a realizar fue aquella con disponibilidad en el centro en cada momento (inicialmente fibrinólisis y a partir del 2007 la AP). La *Angioplastia de rescate* se definió como el tratamiento percutáneo realizado de forma urgente en pacientes en los que se ha realizado fibrinólisis sin éxito o fallida. Se considero fibrinólisis fallida aquella que no conseguía un descenso mayor al 50% de los milímetros de elevación del segmento ST a los 90 minutos de su administración. Las variables y definiciones de los procedimientos se recogen en la tabla siguiente.

Variable	Categorías	Definición
Tratamiento de Reperusión	AP	Pacientes con indicación de tratamiento de reperusión en los que se realiza angioplastia primaria.
	Fibrinólisis	Pacientes con indicación de tratamiento de reperusión en los que se realiza fibrinólisis sistémica.
	No	Pacientes con indicación de tratamiento de reperusión en los que no se realiza el mismo por presentarse fuera de ventana horaria, contraindicación al mismo o decisión medica.
Motivo no Reperusión	Contraindicación / Limite de tiempo / Decisión médica	Motivo por el que no se ha realizado un tratamiento de reperusión en aquellos pacientes en los que estaba indicado.
A. Rescate	Si / No	Realización de angioplastia de rescate en pacientes con fibrinólisis fallida.
Marcapasos transitorio	Si / No	Implantación de marcapasos temporal transvenoso durante la fase aguda.
Swan	Si/No	Implantación de catéter de Swan-Ganz durante la fase aguda.
BCIAO	Si / No	Implantación percutánea de un balón de contrapulsación intra-aórtico.
Cirugía cardiaca	Si / No	Realización de cirugía cardiaca (revascularización coronaria o valvular) durante el ingreso o diferida pero como resultado del episodio agudo.

Variables angiográficas y del intervencionismo coronario percutáneo.

De entre los pacientes a los que se realizo una coronariografía se recogieron datos de la anatomía coronaria. Se considero enfermedad arterial coronaria (EAC) significativa aquellos vasos coronarios epicárdicos (con tamaño superior a 1.5-2mm de diámetro) con lesiones angiográficas superiores al 70% del diámetro del vaso o 50% en el tronco común de la coronaria izquierda (TCI). La valoración de las estenosis coronarias se realizó por estimación visual de personal experto en la angiografía coronaria. La presencia de enfermedad coronaria del TCI se considero independiente del numero de vasos enfermos. Para diferenciar los segmentos coronarios afectados se utilizó la clasificación de los estudios BARI que pueden visualizarse en la figura 8 ¹²³.

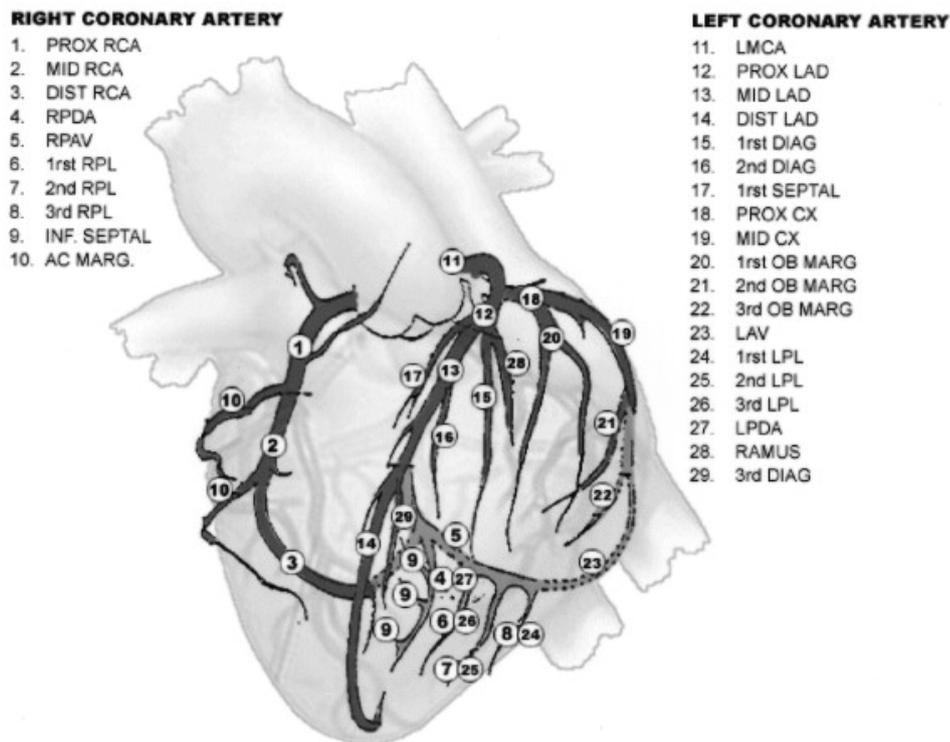


Figura 8: Clasificación de segmentos coronarios del estudio BARI. Adaptado de “Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Study”.

Se considero enfermedad del territorio de una arteria coronaria epicárdica (descendente anterior, circunfleja o coronaria derecha) si presentaba lesiones significativas en al menos un segmento de dicho territorio aunque este fuera una rama no principal del mismo (diagonales, marginales o posterolaterales, respectivamente). Como método de valoración de la extensión de la enfermedad coronaria se utilizó la cuantificación del numero de segmentos coronarios de BARI con lesiones angiograficamente significativas, procediendo a la suma del numero segmentos afectos para dar una variable cuantitativa discreta.

Las principales variables referentes a la enfermedad arterial coronaria (EAC) recogidas de la angiografía coronaria:

Variable	Categorías	Definición
	Coronarias sanas	Arterias coronarias sin lesiones angiográficas
Numero vasos con EAC significativa	Lesiones significativas 1 vaso 2 vasos 3 vasos	Presencia de lesiones angiograficas con un grado de estenosis inferior al 70% del diámetro (o 50% en TCI) Afectación de 1 vaso epicárdico (DA, CF o CD) Afectación de 2 vasos epicárdicos (DA, CF o CD) Afectación de los 3 vasos epicárdicos (DA, CF y CD)
Enfermedad Multivaso	Si/No	Presencia de enfermedad significativa en más de un territorio coronario diferente.
Enfermedad de TCI	Si / No	Lesión angiográfica superior al 50% del diámetro localizada en el tronco común de la coronaria izquierda (segmento 11 de la clasificación de BARI)
Enfermedad en DA	Si / No	Afectación angiográfica en algunos de los segmentos del 12 al 17 o 29 de la clasificación de BARI
Enfermedad en CF	Si / No	Afectación angiográfica en algunos de los segmentos del 18 al 28 de la clasificación de BARI
Enfermedad de CD	Si / No	Afectación angiográfica en algunos de los segmentos del 1 al 10 de la clasificación de BARI
Extensión EAC	Cuantitativa discreta	Sumatorio del numero de segmentos de BARI con lesiones angiograficamente significativas.

Las variables de los procedimientos de intervencionismo coronario percutáneo (PCI):

Variable	Categorías	Definición
Tipo de Intervencionismo Coronario	Balón y Stent Stent directo Balón / Trombectomia	Intervencionismo coronario realizado mediante una angioplastia coronaria con balón y posterior implantación de un stent coronario. Intervencionismo coronario realizado mediante implantación directe de un stent coronario sin predilatación con balón. Intervencionismo coronario realizado únicamente con un balón de angioplastia o trombectomia manual sin implantación de stent.
Vasos tratados	Ordinal	Numero de vasos coronarios tratados en un mismo procedimiento de intervencionismo coronario
Lesiones tratadas	Ordinal	Numero de lesiones coronarias tratadas en el mismo procedimiento.
Revascularización completa	Si/No	Tratamiento de todas las arterias enfermas del paciente en el mismo procedimiento percutáneo.
Tratamiento Multivaso	Si/No	Tratamiento de más de un vaso diferente en el mismo procedimiento percutáneo.
Bifurcación	Si/No	Tratamiento de una lesión situada en una bifurcación coronaria.

Variable	Categorías	Definición
Stents implantados	Ordinal	Numero de stents implantados en un mismo procedimiento en la misma o diferente arteria coronaria.
Tipo de stent inplantados	Convencional	Stent coronario metálico sin recubrimiento farmacológico
	Farmacoadactivo	Stent coronario con plataforma metálica pero recubierto de fármaco antiproliferativo para evitar la reestenosis intrastent.
Tromboaspiración	Si/No	Utilización de dispositivo de trombectomia mecánica en el intervencionismo coronario
Uso de anti IIB-IIIa	Si / No	Utilización periprocedimiento de fármacos inhibidores de los receptores plaquetarios IIB-IIIa (Abciximab, Integrilin o Tirofiban)
	Abciximab	Utilización de Abciximab como antiagregante plaquetario antes, durante o después el intervencionismo coronario
Tipo de inhibidor IIB-IIIa	Integrilin	Utilización de Integrilin como antiagregante plaquetario antes, durante o después el intervencionismo coronario
	Tirofiban	Utilización de Tirofiban como antiagregante plaquetario antes, durante o después el intervencionismo coronario
BCIAo	Si/No	Utilización de Balón de Contrapulsación IntraAortico durante el procedimiento de intervencionismo.
Técnicas de imagen intracoronaria	Si / No	Utilización de una técnica de imagen intracoronaria (Ecografía intravascular o tomografía de coherencia óptica) para guiar el procedimiento intervencionista.
	Radial	Utilización de la arteria radial como acceso principal para el intervencionismo coronario percutáneo.
Vía de acceso	Femoral	Utilización de la arteria femoral como acceso principal para el intervencionismo coronario percutáneo.
	Otros	Utilización de la otros accesos arteriales para la realización del intervencionismo coronario percutáneo.
Dosis de contraste	Continua	Cantidad, en ml, de contraste utilizado para el procedimiento
Dosis de radiación	Continua	Cantidad, en mGray, de radiación utilizada durante el procedimiento
Tiempo de escopia	Continua	Tiempo, en minutos, de duración de la utilización de rayos X durante el procedimiento
Éxito del procedimiento	Si / No	Procedimiento con un resultado final exitoso definido como un flujo coronario normal (TIMI III) y una estenosis residual inferior al 10%.

Variables de tiempo de asistencia o retrasos en el tratamiento.

En la atención del síndrome coronario agudo y muy especialmente en el contexto del SCAEST el tiempo hasta la realización del tratamiento es muy importante. Para analizar los retrasos de la asistencia a estos enfermos se han medido los tiempos que se muestran en la tabla.

Variable	Medida	Definición
Dolor - reperusión	Mediana /minutos	Tiempo total de isquemia. Retraso desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión (aguja o balón)
Dolor - Contacto medico	Mediana /minutos	Tiempo de demora atribuible al paciente. Retraso desde que inicia los síntomas hasta que consulta a un servicio de urgencias.
PCM-reperusión o D2B	Mediana /minutos	Tiempo de demora atribuible al sistema: Puerta-Balón (D2B). Retraso desde el primer contacto medico hasta la reperusión coronaria.
PCM-fibrinólisis o D2N	Mediana /minutos	Tiempo de demora atribuible al sistema: Puerta-Aguja (D2N). Retraso desde el primer contacto medico hasta la administración del fibrinolítico.
En tiempo según GPC	Si/No	Realización de la terapia de reperusión dentro de los retrasos que marcan las guías clínicas. Tiempo D2B inferior a 120minutos y D2N inferior a 30minutos.

PCM: Primer Contacto Medico. D2B: Door-to-Balón o tiempo entre el primer contacto medico y la reperusión en la angioplastia primaria. D2N: Door-to-Needle o tiempo entre el primer contacto medico y la administración de fibrinolítico. GPC: Guías de Práctica Clínica.

La determinación del tiempo de inicio del proceso (se contabiliza el inicio de los síntomas percibidos por el enfermo) se realiza mediante una interrogación directa. El resto de tiempo se recogen prospectivamente a medida que se realiza la asistencia medica. Se define el *primer contacto medico (PCM)* como la asistencia de un personal sanitario con disponibilidad de realizar el diagnóstico e indicar el tratamiento de reperusión, independientemente del lugar en que se realice (hospital comarcal, hospital terciario, Servicio de emergencias medicas,...). Se define la *reperusión en la AP (Balón)* como el momento que se introduce el primer dispositivo intracoronario (no la guía intracoronaria), catéter de aspiración, balón intracoronario, stent,... En la fibrinólisis el momento de la reperusión (*Aguja*) se contabiliza como el momento que se administra el tratamiento fibrinolítico endovenoso.

Definición de los grupos para el estudio

Para valorar la epidemiología del consumo de cocaína como factor de riesgo de SCA diferenciamos dos grupos en función de las respuestas realizadas a la anamnesis específica al consumo de cocaína realizada a todos los enfermos que ingresaron:

Consumidores: Pacientes con un consumo actual o antecedente de consumo antiguo de cocaína. Se diferenciaron en consumidores habituales, consumidores ocasionales y exconsumidores de cocaína. Los pacientes sin reconocimiento de consumo pero con cocaína en orina también se han incluido en el grupo.

No Consumidores: Aquellos pacientes que no había tenido nunca consumo de cocaína.

Para caracterizar la epidemiología del consumo agudo de cocaína se seleccionaron los pacientes en los que disponíamos de una determinación de cocaína en orina en las primeras 48-72 horas del ingreso. Diferenciamos aquellos con determinación positiva de metabolitos de cocaína y aquellos que no.

Para valorar la evolución clínica de los pacientes en función del consumo reciente de cocaína se definieron dos grupos en función del consumo reciente de cocaína previo al ingreso por SCA¹¹:

Síndrome Coronario Agudo Asociado al Consumo de Cocaína (SCA-ACC): Pacientes con SCA con determinación positiva de metabolitos de cocaína en orina o reconocimiento por anamnesis de consumo habitual (reciente) de cocaína previo al ingreso

Síndrome Coronario Agudo No Asociado a Consumo de Cocaína (SCA-NACC): Pacientes con SCA y determinación negativa de metabolitos de cocaína en orina y anamnesis que reconocen ser no consumidores, exconsumidores o consumidores esporádicos.

Análisis estadístico

El análisis se ha realizado seleccionando los casos índices (el primer ingreso durante el período de estudio), excluyendo los reingresos durante el mismo.

En los resultados las variables categóricas se presentan como número y porcentajes, las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según si presentan o no una distribución normal. Las diferencias entre los grupos de estudio han sido examinadas mediante *Análisis Univariante* mediante el test T-student para las variables continuas, U de Mann Withney para las no normales y el test Xi-cuadrado para las variables dicotómicas, con un test exacto de Fisher cuando se requería.

Del total de pacientes incluidos en el estudio se analizará la incidencia del consumo de cocaína determinada por la historia clínica así como el consumo agudo de cocaína de aquellos pacientes con una determinación de metabolitos en orina. Inicialmente se han diferenciado el grupo entre Consumidores y No consumidores de cocaína, según las definiciones previas. Se han analizado las características clínicas de estos pacientes y la anatomía coronaria valorada por angiografía para valorar el efecto de un consumo crónico sobre la enfermedad arterial coronaria. Para intentar valorar el efecto de cada uno de los factores de riesgo sobre la presencia de enfermedad coronaria hemos hecho un análisis multivariado mediante regresión logística. Se han incluido en el modelo: Edad, sexo, tabaquismo, consumo crónico de cocaína, hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, vasculopatía periférica, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz, antecedentes personales de angina y antecedentes de infarto.

Como se han definido previamente, en los pacientes en que se había obtenido una determinación de orina en las primeras horas de ingreso, se estratificaron en dos grupos SCA-ACC y SCA-NACC. Se analizaron las características clínicas del paciente y el evento, así como los tratamientos y la evolución hospitalaria de los pacientes. Se ha realizado un análisis de mortalidad hospitalaria mediante regresión logística donde se han incluido en el modelo las variables con valores de significación estadística inferiores a 0.10, incluyendo finalmente: Edad, sexo, SCA-ACC, diabetes, presentación como SCAEST, terapia de reperfusión, clasificación de Killip, tratamiento con BB y tratamiento con antiagregantes.

El análisis de supervivencia y el evento combinado definido previamente al seguimiento de los pacientes con SCA-ACC se ha realizado con las curvas de Kaplan Meyer. Se ha ajustado la curva de mortalidad al seguimiento mediante el método de regresión de Coxx para el SCA-ACC, la clasificación de Killip y el tratamiento con BB y estatinas al alta; por tratarse de 3 factores con influencia demostrada sobre la mortalidad en pacientes con SCA. El análisis de regresión de Coxx se ha realizado para la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y el MACE al seguimiento.

Se analizaron en un subgrupo aquellos pacientes tratados percutáneamente separando SCA-ACC y SCA-NACC, analizando especialmente la incidencia en trombosis intrastent al seguimiento.

Se ha realizado el análisis estadístico mediante los paquetes estadísticos IBM-SPSS versión 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se ha considerado la significación estadística con valores de p menores a 0.05.

Resultados

De enero del 2001 hasta diciembre del 2014 en la unidad coronaria de nuestro hospital se realizaron 9084 ingresos, 8153 de los cuales por Síndrome coronario agudo (el 83.2% del total). De los ingresos por SCA de 1355 (el 16.6%) tenían menos de 50 años en el momento del ingreso. Los ingresos se corresponden a 1002 pacientes con edad igual o menor a 50 años en el momento del primer ingreso por SCA que han resultado la muestra final. La figura 9 muestra en un diagrama el flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

La anamnesis específica del consumo de cocaína se obtuvo directamente de los pacientes o a través de la familia (pacientes intubados,...) en todos los casos. La determinación de cocaína en orina se obtuvo en las primeras horas del ingreso en 864 pacientes (86.2% de los pacientes con SCA).

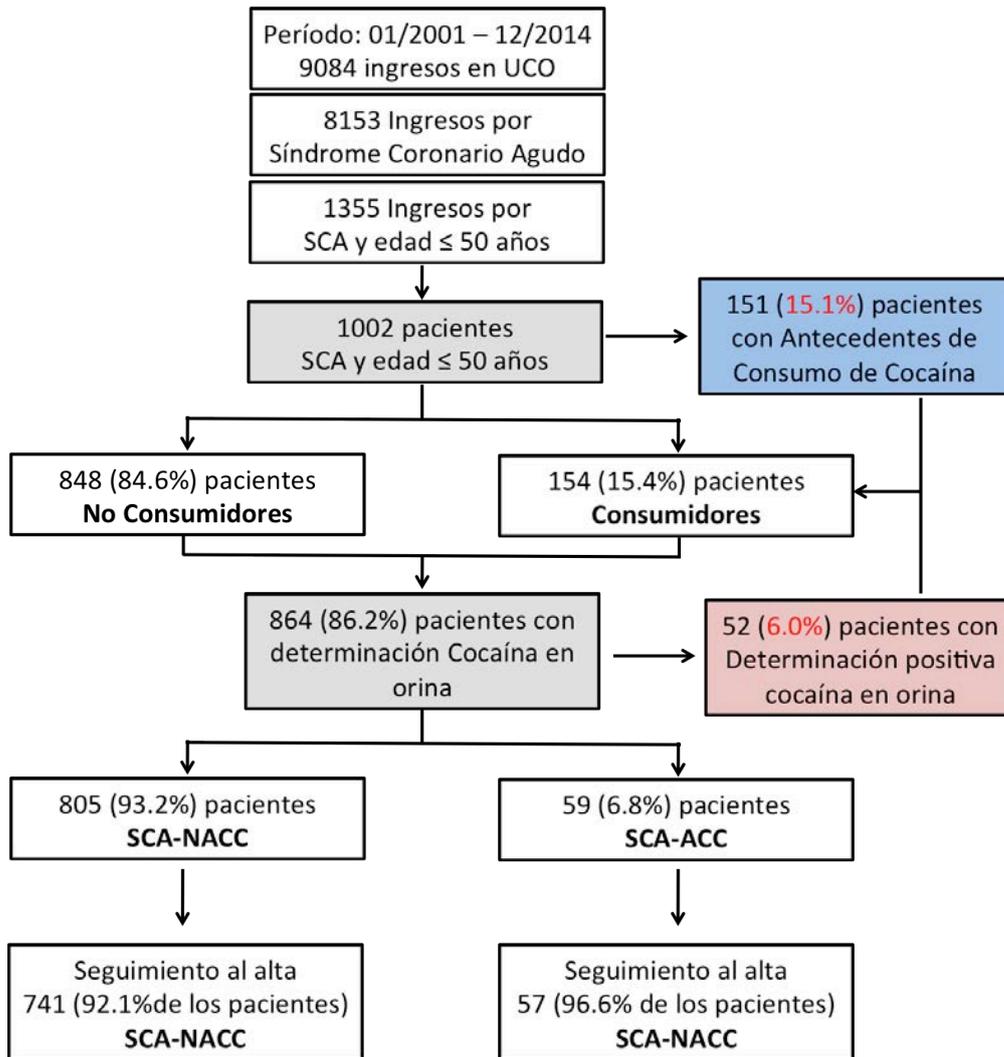


Figura 9: Diagrama del flujo de los pacientes incluidos en el estudio. UCO: Unidad Coronaria. SCA: Síndrome Coronario Agudo. SCA-ACC: SCA asociado al consumo de cocaína. SCA-NACC: SCA no asociado al consumo de cocaína.

1. Prevalencia del consumo de cocaína en los pacientes con SCA.

Nuestro objetivo es identificar en nuestra población la prevalencia del consumo cocaína de entre los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo, diferenciando entre los pacientes que presentan un consumo crónico de cocaína y los pacientes con un consumo reciente de cocaína asociado al SCA.

Prevalencia y evolución de los antecedentes de consumo de cocaína y consumo reciente de cocaína en el SCA.

De los 1002 pacientes incluidos en el estudio, 151 el 15,1% de los mismos reconocían, en la anamnesis específica, haber consumido cocaína en algún momento de su vida. Si diferenciamos la prevalencia de consumo según el año de ingreso por SCA; hemos observado un incremento de los antecedentes de consumo de cocaína desde el inicio de la serie con un 6.6% de los pacientes en 2002 hasta un pico de prevalencia del 21.7% y 20.5% producidos en los años 2008 y 2009, respectivamente. Posteriormente al 2009 observamos una estabilización de la prevalencia de consumo de cocaína con cifras alrededor del 18% de los ingresos por SCA. La figura 10 muestra la evolución temporal de la prevalencia de consumo de cocaína por anamnesis y incidencia de consumo reciente de cocaína por determinación en orina.

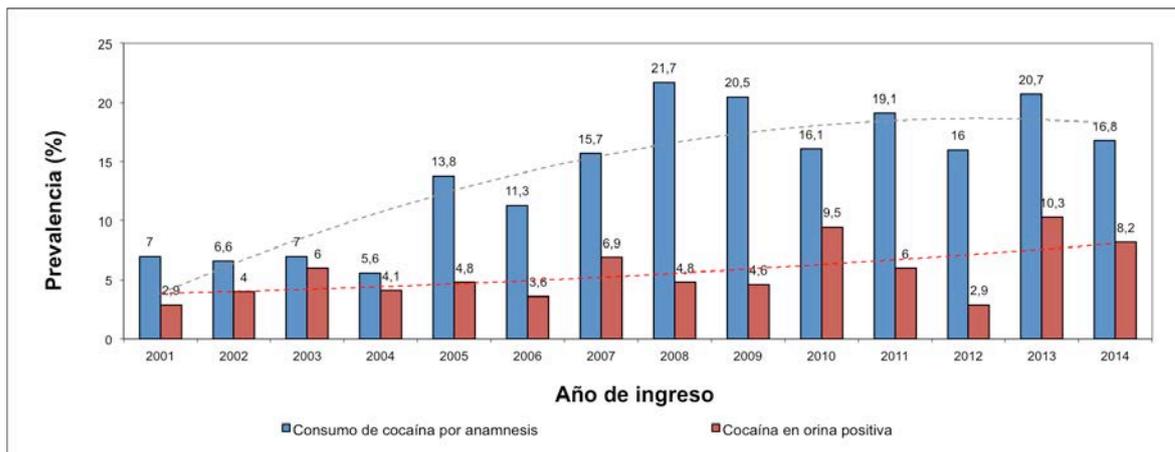


Figura 10: Prevalencia del consumo de cocaína por anamnesis y consumo reciente de cocaína en pacientes con SCA. Las líneas discontinuas muestran las tendencias temporales de ambas series.

Como vemos en la gráfica, la situación actual es una estabilización en los antecedentes de consumo de cocaína después del pico del 2008 en lo que podrían ser prevalencias alrededor del 18%, como muestra la línea de tendencia.

Diferente comportamiento se produce al valorar el consumo reciente de cocaína asociado a un SCA. En nuestro estudio la valoración se realizó mediante determinación de los metabolitos de la cocaína en orina, que pudo realizarse al 86.2% de los pacientes. Según las determinaciones realizadas, 52 pacientes (6%) presentaron una determinación de cocaína en orina positiva. Si miramos la evolución a lo largo de los años del estudio podemos observar una menor

proporción de consumo reciente de cocaína que de antecedentes de consumo y una tendencia en los diferentes años de la serie hacia un incremento en la incidencia des de el 2,9% inicial al aproximadamente 7-8% observado en la actualidad.

La determinación de cocaína en orina a los pacientes que ingresaban han permitido detectar 3 pacientes, lo que representa un 5% del total de consumidores recientes de cocaína, que negaban consumo de cocaína en la anamnesis pero presentaban determinación positiva de metabolitos de cocaína en orina. Visto de otro modo; el 2.6% del total de consumidores de cocaína que ingresan por SCA esconden su consumo al médico que realiza la anamnesis.

Clasificación de los tipos de consumo de cocaína en los pacientes con SCA

Para diferenciar el perfil de riesgo de los pacientes ingresados se definieron 4 grupos de consumo en función de su frecuencia de consumo reconocida en el momento del ingreso. Se definieron (ver sección de métodos) los cuatro grupos como: no consumidores, exconsumidores, consumidores ocasionales y consumidores habituales.

Si diferenciamos los antecedentes de consumo de cocaína de nuestros pacientes en función del tipo de consumo, podemos observar que 851 (84.9%) eran no consumidores de cocaína por anamnesis. De los 151 pacientes con anamnesis positiva para consumo; 63 (41.7%) eran exconsumidores de cocaína en el momento del ingreso por SCA, 50 (33.1%) eran consumidores ocasionales y 38 (25.2%) eran consumidores habituales de cocaína. Lo que representa el 6.3%, el 5% y el 3.8% del total de pacientes con SCA, respectivamente. La Figura 11 muestra la distribución de los pacientes con consumo de cocaína entre los diferentes perfiles de consumo respecto al total de la muestra.

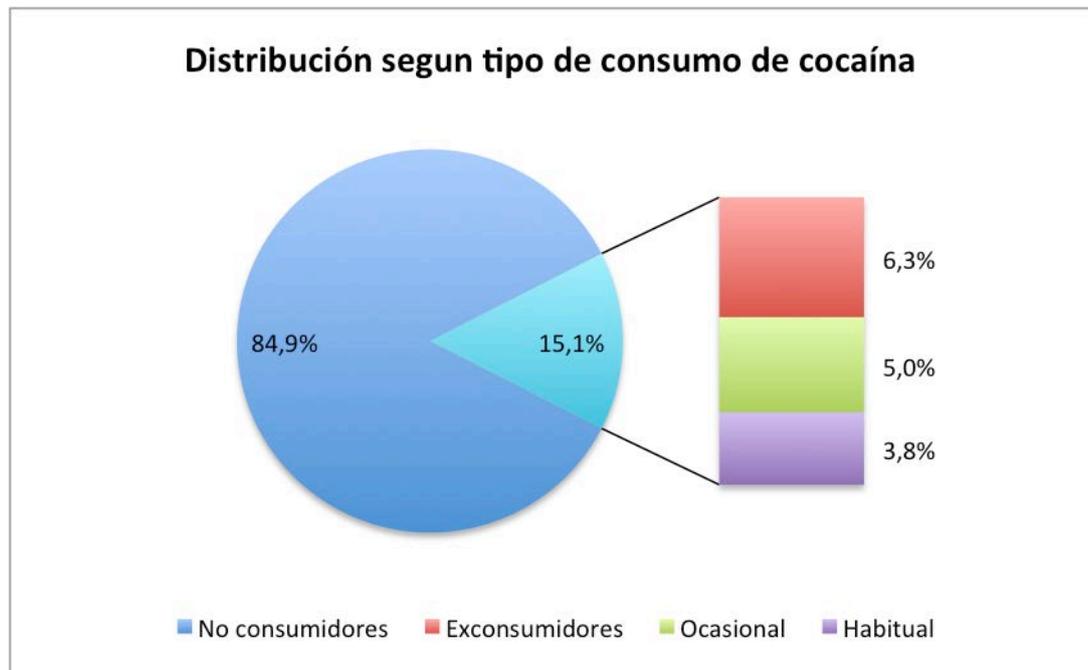


Figura 11: Distribución de los pacientes en función de los antecedentes de consumo de cocaína por anamnesis y el tipo de la misma.

Destacar que en el momento del ingreso, 91 (9.1%) pacientes tenían un consumo activo (considerando consumo activo aquellos consumidores ocasionales, consumidores habituales y los pacientes que escondieron su uso en la anamnesis pero tenían una determinación de cocaína en orina positiva).

Distribución por edades de los antecedentes de consumo de cocaína y el consumo reciente asociado a SCA.

Para valorar si en el consumo de cocaína existe una relación con la edad del individuo se decidió acotar la edad de inclusión de los pacientes con SCA a menores de 50 años y se definieron 4 grupos de edad: igual o menor de 30 años, de 31 a 39 años, de 40 a 44 años y entre 45 y 50 años. La figura 12 muestra la prevalencia de antecedentes de consumo de cocaína y determinación de cocaína en orina en función de los 4 grupos de edad.

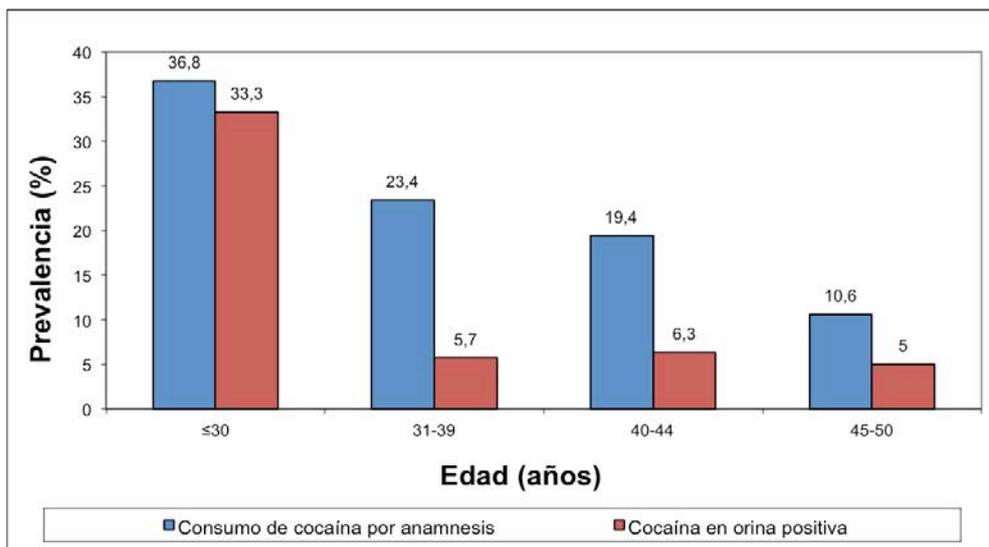


Figura 12: Prevalencia de antecedentes de consumo de cocaína por anamnesis y incidencia de consumo reciente por determinación positiva en orina en los diferentes grupos de edad.

Como observamos en la grafica, el grupo con mayor prevalencia de consumo de cocaína es el grupo con edad igual o menor a 30 años. En este grupo más joven, uno de cada 3 ingresos por SCA tiene antecedentes de consumo de cocaína y consumo reciente por determinación de cocaína en orina. En los grupos de mayor edad la prevalencia del consumo de cocaína se reduce paulatinamente a medida que aumenta el rango de edad del grupo (23.4% en 31-39 años, 19.4% en 40-44 años y solo el 10.6% entre 45 y 50 años).

El consumo reciente de cocaína (demostrador por metabolitos en orina) presenta una distribución con la edad diferente. Como vemos en la figura 13, el consumo reciente de cocaína se mantiene estable en los grupos de edad (a excepción del grupo más joven) con una incidencia de cocaína en orina positiva alrededor del 5.5% en los tres grupos de mayor edad (5.7% en 31-39 años, 6.3% en 40-44 años y 5.0% en 45-50 años).

2. Consumo crónico de cocaína como factor de riesgo cardiovascular.

Para valorar si los pacientes consumidores de cocaína pueden considerarse como un factor de riesgo cardiovascular dentro de los enfermos con SCA, se analizaron todos los pacientes incluidos en el estudio con SCA. Se dividieron los pacientes entre consumidores de cocaína (ver sección de métodos), definido como aquellos pacientes con consumo habitual, ocasional o exconsumidores y se compararon con el resto de pacientes que nunca habían consumido cocaína en su vida. Los pacientes que no reconocieron ningún consumo por anamnesis pero los análisis en orina mostraron metabolitos de la cocaína también se incluyeron con los pacientes consumidores.

De los 1002 pacientes que ingresaron en nuestra UC por SCA con una edad igual o inferior a los 50 años; se detectaron por anamnesis 151 pacientes con antecedentes de consumo de cocaína y por determinación positiva de metabolitos en orina 3 pacientes que escondían su consumo en la anamnesis. Los 154 pacientes resultantes con consumo de cocaína actual o pasado determinan una prevalencia de consumo del 15.4%.

Características clínicas de los consumidores de cocaína.

La tabla 5 muestra las características clínicas basales y los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con SCA que ingresaron en nuestro centro, diferenciando entre consumidores y no consumidores

Los pacientes consumidores de cocaína mostraban en el momento de presentación una edad media menor y una mayor proporción de varones, así una mayor proporción de un patrón de policonsumo de tóxicos (incluyendo tabaco, consumo de riesgo de alcohol y otras drogas diferentes a la cocaína). Las otras drogas diferentes a la cocaína consumidas concomitantemente fueron en dos tercios de los casos el cannabis, seguido en un 20% de los casos de Heroína, el resto de drogas (Metanfetamina, éxtasis,...) fueron consumidas en mucha menor medida en nuestra población.

	Consumidores (n=154)	No consumidores (n=848)	Sign. Estad. p
	n (%)	n (%)	
Hombres	144 (93.5)	713 (84.1)	0.002
Edad (años) (media ± DE)	42.6 ± 5.7	44.7 ± 4.8	<0.001
Antecedentes al ingreso			
Tabaquismo activo	138 (89.6)	609 (71.8)	<0.001
Consumo de Alcohol Moderado/severo	67 (43.5)	126 (14.9)	<0.001
Antecedentes de consumo otras drogas diferentes a cocaína.	42 (27.3)	12 (1.4)	<0.001
Factores de Riesgo Cardiovascular			
Hipertensión arterial	41 (26.6)	279 (32.9)	0.124
Dislipemia	81 (52.6)	489 (57.7)	0.243
Diabetes mellitus	14 (9.1)	119 (14.0)	0.096
Vasculopatía periférica	9 (5.8)	44 (5.2)	0.738
Antecedentes Patológicos			
Accidente vascular cerebral / Ataque isquémico transitorio	2 (1.3)	9 (1.1)	0.795
Alteraciones hematológicas (protromboticas)	5 (3.2)	40 (4.7)	0.418
Infección VIH o VHC	17 (11)	16 (1.9)	<0.001
Antecedentes de Cardiopatía isquémica			
Angina de pecho	21 (13.3)	137 (16.2)	0.430
Infarto de miocardio	15 (9.7)	71 (8.4)	0.577
Antecedente de ICP	7 (4.5)	40 (4.7)	0.926
Antecedente de CABG	1 (0.6)	4 (0.5)	0.773

Tabla 5: Características clínicas de los pacientes con síndrome coronario agudo y antecedentes de consumo de cocaína comparado con los pacientes con SCA sin consumo de cocaína. Sign. Estad: Significación estadística (p). VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana. VHC: Virus de la Hepatitis C. CABG: Cirugía de derivación aortocoronaria. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. SCAEST: Síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST.

Entre consumidores y no consumidores no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los factores de riesgo cardiovascular clásicos, únicamente una tendencia a una menor presencia de diabetes mellitus en los consumidores; ni tampoco en los antecedentes coronarios previos al ingreso en nuestra unidad. Como enfermedades asociadas, los pacientes con consumo de cocaína presentaban en mayor proporción infecciones por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus de la Hepatitis C (VHC).

Las características de la presentación y del tipo de SCA, así como la mortalidad hospitalaria de ambos grupos se recogen en la tabla 6.

	Consumidores (n=154)	No Consumidores (n=848)	Sign. Estad. p
<i>Características del SCA</i>			
Presentación como SCAEST	125 (81.2)	582 (68.6)	0.002
Diagnostico del SCA			
Angina inestable	11 (7.1)	83 (9.8)	0.043
Infarto de miocardio	143 (92.9)	765 (90.2)	
Tipo de Infarto (n=908)			0.024
IAM con onda Q	119 (83.2)	569 (74.4)	
IAM sin onda Q	24 (16.8)	196 (25.6)	
Localización del Infarto (n=908)			0.313
Anterior o anterolateral	60 (42)	339 (44.3)	
Inferior o inferoposterolateral	75 (52.4)	352 (46)	
Indeterminado	8 (5.6)	74 (9.7)	
<i>Valoración del Tamaño del infarto</i>			
CK total U/L (n= 833) Mediana [IQR]	1512 [598-3554]	1223 [495-2666]	0.025
CK-MB U/L (n=831) Mediana [IQR]	172 [41.3-358]	132.2 [44.2-265.1]	0.285
Troponina I (ng/ml) (n=837) Mediana [IQR]	27 [9.6-63.2]	21 [7.4-48.9]	0.461
Fracción Ejección media±DE	49.9±11.9	52.0±11.2	0.046
<i>Mortalidad Hospitalaria</i>			
Mortalidad Hospitalaria	2 (1.3)	13 (1.5)	0.826

Tabla 6: Tabla comparativa de las características de los SCA entre consumidores y no consumidores de cocaína. Sign. Estad: Significación estadística (p). SCAEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. CK: Enzima Creatinfosfoquinasa. CK-MB: Fracción MB de la creatinfosfoquinasa. IQR: Rango intercuartílico.

Los SCA en los pacientes consumidores de cocaína se presentaron con mayor frecuencia como SCA con elevación del segmento ST en el electrocardiograma, siendo más frecuentemente el diagnostico final de infarto y en mayor proporción de infarto con onda Q en el ECG, sin observarse diferencias significativas en la localización del territorio del infarto. Si comparamos el tamaño del infarto por los marcadores de daño miocárdico, los infartos en pacientes consumidores de cocaína presentaron una mayor elevación del pico de CK sin diferencias en marcadores más específicos para miocardio como son la fracción MB y la troponina I. La función del ventrículo izquierdo valorada por la fracción de eyección al ecocardiograma también se diferenció entre los dos grupos, en los pacientes consumidores mostraba una media de 49.9% contra 52% de los no consumidores.

La mortalidad hospitalaria no fue diferente entre los dos grupos, siendo en ambas muy baja del 1.3 y 1.5% respectivamente.

Anatomía coronaria en pacientes consumidores de cocaína.

De los 1002 pacientes incluidos se realizó valoración de la anatomía coronaria mediante la realización de una angiografía coronaria durante el ingreso a 872 (87%) de los pacientes. La decisión de realizar la coronariografía fue siempre por criterio médico y evolucionó durante el periodo de estudio; se realizó valoración de la anatomía coronaria mediante coronariografía en mayor proporción en los pacientes con historia de consumo de cocaína, 143 (92.9%) respecto a 729 (86%) no consumidores, $p=0.019$.

Los resultados de la anatomía coronaria se muestran en la tabla 7.

	Consumidores (n=143)	No Consumidores (n=729)	Sign. Estad. p
Extensión de la Enfermedad Arterial Coronaria			
Numero de vasos enfermos (Media±DE)	1.36±0.8	1.46±0.8	0.192
Sin enfermedad significativa	10 (7)	53 (7.3)	
EAC de 1 vaso	86 (60.6)	397 (54.5)	0.486
EAC de 2 vasos	31 (21.8)	170 (23.4)	
EAC de 3 vasos	15 (10.6)	108 (14.8)	
Presencia de Enfermedad Multivaso	46 (32.4)	278 (38.2)	0.192
Numero de segmentos BARI con enfermedad significativa Mediana (Rango)	1 (0-7)	1 (0-10)	0.147
Numero de segmentos BARI con enfermedad significativa (Media±DE)	1.68±1.3	1.90±1.5	0.085
Localización de la Enfermedad Arterial Coronaria			
Enfermedad en TCI	3 (2.1)	24 (3.3)	0.457
Enfermedad en el territorio de DA	80 (56.3)	437 (60)	0.413
Enfermedad en el territorio de CF	42 (29.6)	259 (35.6)	0.169
Enfermedad en el territorio de CD	64 (45.1)	331 (45.5)	0.931

Tabla 7: Tabla comparativa de los hallazgos de la coronariografía entre consumidores y no consumidores de cocaína. Sign. Estad: Significación estadística (p). EAC: Enfermedad Arterial Coronaria. BARI: Clasificación de los segmentos coronarios descrita en el estudio BARI.

Se consideró enfermedad arterial coronaria (EAC) significativa aquellos segmentos con estenosis lumenales superiores al 70% del diámetro por estimación visual. La extensión de la EAC en los pacientes se realizó con una valoración semicuantitativa, mediante la contabilización del numero de segmentos de la clasificación de BARI que presentaban lesiones significativas (valoración binaria Si/No, ver sección de métodos). Se analizaron el numero de vasos con enfermedad significativa en alguno de sus segmentos y el numero total de segmentos enfermos.

Los pacientes con antecedentes de consumo de cocaína no presentaron una mayor extensión de la EAC. No se observaron diferencias en el número de vasos enfermos ni en el número de segmentos BARI con estenosis significativas. Tampoco se diferenciaron en la localización por territorios coronarios de las lesiones angiográficamente significativas.

Se realizó un análisis multivariado de la presencia de enfermedad coronaria multivaso (ver sección de métodos) en pacientes jóvenes que ingresan por SCA. Los resultados se muestran en la tabla 8.

<i>Variable</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Sign.Est. p</i>
Edad (por cada año)	1.051	[1.019-1.084]	0.002
Sexo masculino	0.596	[0.338-0.917]	0.019
Consumo de cocaína crónica	0.871	[0.577-1.314]	0.509
Antecedente de angina	1.542	[1.041-2.286]	0.031
Antecedente de infarto de miocardio	1.543	[0.919-2.590]	0.101
Hipertensión arterial	1.039	[0.757-1.426]	0.813
Dislipemia	1.851	[1.367-2.508]	<0.001
Tabaquismo activo	0.938	[0.667-1.319]	0.713
Diabetes mellitus	2.060	[1.366-3.106]	0.001
Vasculopatía periférica	2.254	[1.190-4.271]	0.013
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.	1.115	[0.790-1.574]	0.535

Tabla 8: Resultados del análisis multivariado por regresión logística de los factores clínicos predictores de enfermedad multivaso en la coronariografía. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. Sign.Est.: Significación estadística.

En los pacientes jóvenes con SCA los factores que mayor peso tienen para predecir una afectación coronaria más extensa son la edad, el antecedente de angina, la presencia de dislipemia, diabetes mellitus y vasculopatía periférica. El consumo crónico de cocaína no fue un factor predictor de enfermedad multivaso en nuestra muestra (OR 0.871 [IC95% 0.577-1.314], p=0.509).

3. Síndrome coronario agudo asociado al consumo reciente de cocaína SCA-ACC.

Como hemos visto en capítulos anteriores, los pacientes consumidores de cocaína presentan un mayor riesgo de presentar un SCA, independientemente de la extensión de la enfermedad coronaria, considerándose la cocaína un desencadenante o “trigger” del SCA. Los efectos agudos del consumo de cocaína pueden ser la causa o agravar el pronostico de un SCA existente.

Para valorar los posibles efectos de un consumo reciente de cocaína sobre la evolución de un SCA hemos analizado los 864 pacientes en que se realizó una determinación de metabolitos de cocaína en orina en las primeras horas del ingreso y en función de los resultados se definieron dos grupos: el Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína *SCA-ACC* en que se incluyan aquellos pacientes con determinación de cocaína positiva en orina y los consumidores habituales que reconocían un consumo reciente y los comparamos con el resto de síndromes coronarios agudos no asociados al consumo reciente de cocaína *SCA-NACC*.

Durante el periodo de estudio se detectaron 59 pacientes con SCA-ACC lo que representa el 6.8% de los pacientes con SCA (52 pacientes con determinación positiva de cocaína en orina y 7 pacientes que reconocían un consumo reciente pero no mostraron metabolitos de cocaína en la orina); el grupo control fueron 805 pacientes con SCA sin consumo reciente de cocaína(ver figura 9).

Características clínicas de los pacientes con SCA-ACC.

Como hemos visto en el capítulo anterior, no existe un perfil clínico característico de los pacientes con antecedentes de consumo de cocaína, en los pacientes con un SCA asociado al consumo reciente de cocaína tampoco. Las características clínicas y los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes incluidos en el análisis se recogen en la Tabla 9.

Observamos que los pacientes con SCA-ACC presentan una edad media inferior al grupo control, así como una mayor prevalencia de antecedentes de consumo de tóxicos, como el tabaco, el consumo de riesgo de alcohol y consumo de

otras drogas diferentes a la cocaína. Destacar una menor prevalencia de alteraciones del metabolismo de los lípidos en estos pacientes, así como una mayor proporción de pacientes con antecedentes de intervencionismo coronario percutáneo, sin observarse mayor proporción de angina o infarto previos al ingreso.

	SCA-ACC (n=59)	SCA-NACC (n=805)	Sign. Estad. p
	n (%)	n (%)	
Hombres	54 (91.5)	694 (86.2)	0.248
Edad (años) (media \pm DE)	42.2 \pm 6.6	44.1 \pm 4.9	0.006
<i>Antecedentes de consumo de tóxicos al ingreso</i>			
Tabaquismo activo	57 (96.6)	604 (75.0)	<0.001
Consumo de Alcohol Moderado/severo	26 (44.1)	150 (18.6)	<0.001
Antecedentes de consumo otras drogas diferentes a cocaína.	13 (22)	41 (5.1)	<0.001
<i>Factores de Riesgo Cardiovascular</i>			
Hipertensión arterial	12 (20.3)	244 (30.3)	0.105
Dislipemia	23 (39)	455 (56.5)	0.009
Diabetes mellitus	6 (10.2)	98 (12.2)	0.648
Vasculopatía periférica	2 (3.4)	38 (4.7)	0.639
<i>Antecedentes Patológicos</i>			
Accidente vascular cerebral / Ataque isquémico transitorio	0 (0)	10 (1.2)	0.389
Alteraciones hematológicas protrombóticas	1 (1.7)	37 (4.6)	0.294
Infección por VIH y/o VHC	2 (3.4)	29 (3.6)	0.932
<i>Antecedentes de Cardiopatía isquémica</i>			
Angina de pecho	7 (11.9)	117 (14.5)	0.572
Infarto de miocardio	6 (10.2)	59 (7.3)	0.425
Antecedente de ICP	5 (8.5)	25 (3.1)	0.030
Antecedente de CABG	0 (0)	3 (0.4)	0.639

Tabla 9: Tabla comparativa de las características clínicas de los pacientes con y sin consumo reciente de cocaína asociado al síndrome coronario agudo. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado al consumo de cocaína. Sign. Estad: Significación estadística (p). VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. VHC: Virus de la Hepatitis C. CABG: Cirugía de derivación aortocoronaria. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. SCAEST: Síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST.

Las comparaciones entre los dos grupos en la forma de presentación y la valoración del tamaño del infarto se muestran en la tabla 10.

Los pacientes con SCA-ACC se presentan en mayor proporción como SCAEST, por lo que tienen mayor porcentaje de indicación de terapia de

reperusión. Los diagnósticos finales del SCA no difieren entre los dos grupos ni tampoco en la localización del territorio afectado en los pacientes con infarto. La valoración del tamaño del infarto realizado mediante el pico de marcadores de daño miocárdico o la función ventricular valorada por la fracción de eyección por ecocardiografía tampoco mostraron diferencias significativas entre los dos grupos.

	SCA-ACC (n=59)	SCA-NACC (n=805)	Sign. Estad. p
Características del SCA			
Presentación como SCAEST	50 (84.7)	577 (71.7)	0.030
Diagnostico del SCA			0.248
Angina inestable	4 (6.8)	63 (7.8)	
Infarto de miocardio sin Onda Q	8 (13.6)	180 (22.4)	
Infarto de miocardio con Onda Q	47 (79.7)	562 (69.8)	
Localización del Infarto (n=797)			0.941
Anterior o anterolateral	26 (47.3)	324 (43.7)	
Inferior o inferoposterolateral	25 (45.5)	354 (47.7)	
Indeterminado	4 (7.2)	64 (8.6)	
Valoración del Tamaño del infarto			
CPK total U/L (n= 738) Mediana [IQR]	1510.5 [619-4190]	1323 [505-2772]	0.401
CPK-MB U/L (n=736) Mediana [IQR]	175 [43-420]	138 [44-280]	0.310
Troponina I (ng/ml) (n=740) Mediana [IQR]	30 [10-68]	22 [7.7-50.2]	0.502
Fracción Eyección media±DE	49.9±13.7	52±10.9	0.278

Tabla 10: Tabla comparativa de las características del síndrome coronario agudo entre los pacientes con y sin consumo reciente de cocaína asociado. Sign. Estad: Significación estadística (p). SCAEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. CK: Enzima Creatinfosfoquinasa. CK-MB: Fracción MB de la creatinfosfoquinasa. IQR: Rango intercuartílico.

Evolución hospitalaria y mortalidad de los SCA-ACC.

Para valorar si los SCA-ACC tienen la misma evolución que los SCA-NACC se han analizado las complicaciones y la mortalidad hospitalaria, los resultados comparando los dos grupos se recogen en la tabla 12.

Como se puede ver en la tabla, no existen diferencias significativas en la clasificación de Killip-Kimbal en los pacientes con infarto de miocardio, pero si una tendencia a una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca izquierda en el global de pacientes (infarto y angina inestable) y significativamente mayor proporción de shock cardiogénico en los pacientes con SCA-ACC. Los pacientes con SCA-ACC presentan una mayor incidencia de taquicardia ventricular sostenida que los pacientes con SCA-NACC, así como una mayor incidencia del trastorno de la

conducción intraventricular agudo y de pericarditis epistenocárdica que los pacientes SCA-NACC. La única complicación mecánica del infarto ocurrida en estos pacientes fue la ruptura del músculo papilar que ocurrió también al grupo de SCA-ACC.

	SCA-ACC (n=59)	SCA-NACC (n=805)	Sign. Estad. p
Complicaciones evolutivas			
Classificación de Killip-Kimbal (n=778)			0.437
Killip I	46 (83.6)	657 (89.6)	
Killip II	4 (7.3)	41 (5.6)	
Killip III	2 (3.6)	18 (2.5)	
Killip IV	3 (5.5)	17 (2.3)	
Taquicardia Ventricular	10 (16.9)	38 (4.7)	<0.001
Fibrilación Ventricular	6 (10.2)	58 (7.2)	0.401
Fibrilación Auricular	4 (6.8)	22 (2.7)	0.079
Bloqueo AV de 2º grado	3 (5.1)	3 (0.4)	<0.001
Bloqueo AV completo	1 (4.8)	20 (2.5)	0.704
Trastorno de la Conducción Intraventricular Agudo	4 (6.8)	12 (1.5)	0.004
Angina (recurrente y postinfarto)	4 (6.8)	49 (6.1)	0.831
Insuficiencia cardiaca Izquierda	10 (16.9)	80 (9.9)	0.089
Insuficiencia Cardiaca Derecha	3 (5.1)	22 (2.7)	0.298
Shock Cardiogénico	4 (6.8)	18 (2.2)	0.032
Pericarditis Epistenocárdica	5 (8.5)	19 (2.4)	0.006
Taponamiento Cardiaco	1 (1.7)	1 (0.1)	0.015
Ruptura del Musculo Papilar	1 (1.7)	0 (0)	<0.001
Hipertensión arterial postinfarto	2 (3.4)	22 (2.7)	0.767
Encefalopatía anóxica	1 (1.7)	10 (1.2)	0.765
Mortalidad			
Mortalidad hospitalaria	2 (3.4)	8 (1.0)	0.097

Tabla 12: Tabla comparativa de las complicaciones evolutivas y mortalidad hospitalaria entre pacientes con y sin consumo recientes de cocaína. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado al consumo de cocaína. Sign. Estad: Significación estadística (p).

El análisis multivariado de mortalidad hospitalaria por regresión logística con el modelo predefinido (ver sección de métodos) se recoge en la tabla 13.

El único factor que demostró de forma independiente un impacto sobre la mortalidad en nuestra serie fue la clasificación de Killip-Kimbal, con un aumento 5 veces mayor de riesgo de mortalidad por cada categoría. La presencia de un SCA-ACC no se mostró como un factor pronóstico.

<i>Variable</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>IC95%</i>	<i>Sign.Est. p</i>
Edad (por cada año)	1.017	[0.878-1.178]	0.824
Sexo masculino	0.596	[0.113-3.141]	0.541
Diabetes mellitus	2.142	[0.380-12.065]	0.388
SCA-ACC	2.504	[0.330-18.972]	0.374
SCAEST	0.251	[0.002-28.228]	0.566
Terapia de reperfusión (fibrinólisis o AP)	1.543	[0.919-2.590]	0.101
ICP durante el ingreso	0.244	[0.033-1.796]	0.166
Clasificación de Killip (por categoría)	5.267	[2.618-10.600]	<0.001
Tratamiento con BB al ingreso	0.882	[0.173-4.488]	0.880
Tratamiento antiagregante al ingreso	4.050	[0.495-33.148]	0.192

Tabla 13: Resultados del análisis multivariado por regresión logística de los factores predictores de mortalidad hospitalaria en los pacientes con SCA. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. Sign.Est.: Significación estadística. SCA-ACC: Síndrome Coronario Agudo Asociado al Consumo de Cocaína. SCAEST: Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST. AP: Angioplastia primaria. BB: fármacos betabloqueantes.

4. Tratamientos administrados a los pacientes con SCA-ACC.

El tratamiento inicial de los SCA es importante y puede afectar a la evolución posterior. La presencia de un consumo reciente de cocaína puede condicionar el tratamiento administrado en estos pacientes, ya que en los algoritmos de manejo del dolor torácico asociado al consumo de cocaína se priorizaban el tratamiento con nitroglicerina y benzodiazepinas, reservando el tratamiento con BB para casos de taquicardia o hipertensión refractarias. En este apartado queremos comparar los tratamientos farmacológicos y los procedimientos realizados a los pacientes con SCA-ACC y valorar sus diferencias a los pacientes sin consumo de cocaína.

Los tratamientos farmacológicos recibidos por los dos grupos durante la fase aguda del SCA podemos observarlos en la figura 13.

Tratamientos Farmacológicos administrados en la fase aguda

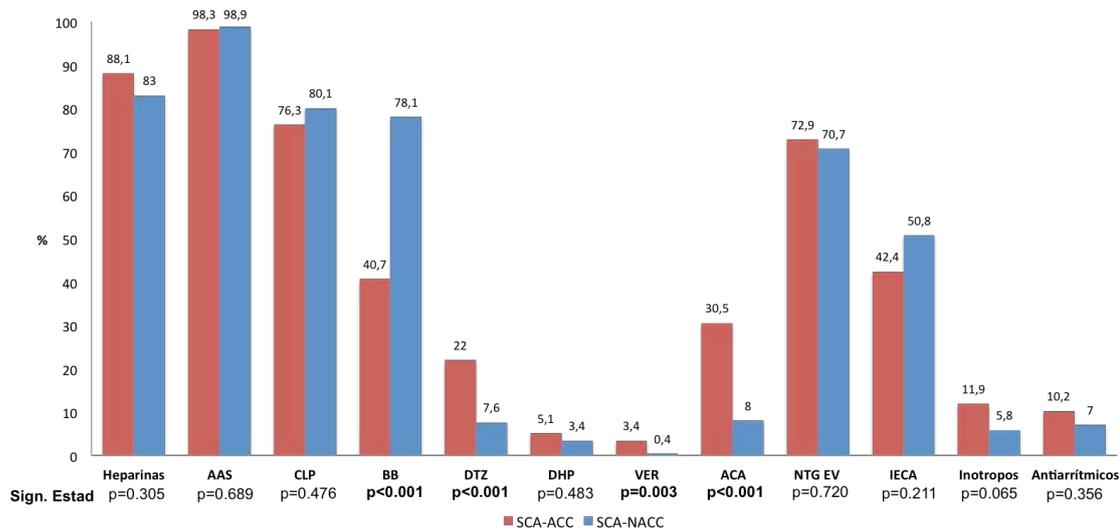


Figura 13: Tratamientos farmacológicos administrados durante la fase aguda del infarto. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo No asociado al consumo de cocaína. Sign Estad: significación estadística. AAS: Ácido AcetilSalicílico. CLP: Inhibidores de P2Y12 (clopidogrel en su mayoría). BB: Betabloqueantes. DTZ: Diltiazem. DHP: Antagonistas del Calcio no Dihidropiridínicos. VER: Verapamilo. ACA: Algún antagonista de los canales de Calcio. NTG EV: Nitroglicerina endovenosa. IECA: Fármacos inhibidores del Enzima de conversión de la Angiotensina.

En los tratamientos administrados en la fase aguda del infarto no se observaron diferencias significativas en los fármacos antiagregantes plaquetarios ni anticoagulantes en los pacientes con o sin consumo de cocaína. Donde si se observaron las diferencias fueron en los fármacos BB que se utilizaron en el 40.7% de los pacientes con SCA-ACC y en 78.1% de SCA.NACC; $p<0.001$. Como alternativa a los BB, en los pacientes con SCA-ACC se utilizaron los antagonistas de los canales de calcio (30.5 contra 8.0%, $p<0.001$) siendo el Diltiazem (22.0 contra 7.6%, $p<0.001$) más utilizado que el verapamilo (3.4 contra 0.4%, $p=0.003$) en los pacientes con SCA-ACC. No se observaron diferencias en los tratamientos con vasodilatadores o antiarrítmicos; presentando únicamente una tendencia a una mayor utilización de fármacos inotrópicos en los pacientes con SCA-ACC (11.9 contra 5.8; $p=0.065$).

Una parte importante del tratamiento de los SCA es el tratamiento de reperfusión en aquellos casos con indicación del mismo. De los 864 pacientes incluidos en el análisis de SCA-ACC 627 presentaban un SCAEST y podían tener criterios de reperfusión. Se revascularizaron 505 de los 577 (87.5%) pacientes con

SCA-NACC y SCAEST, así como a 41 de los 50 (82%) pacientes con SCA-ACC; $p=0.264$. Las terapias de reperfusión administradas (fibrinólisis o angioplastia primaria) tampoco presentaron diferencias significativas y podemos observarlas en la Figura 14.

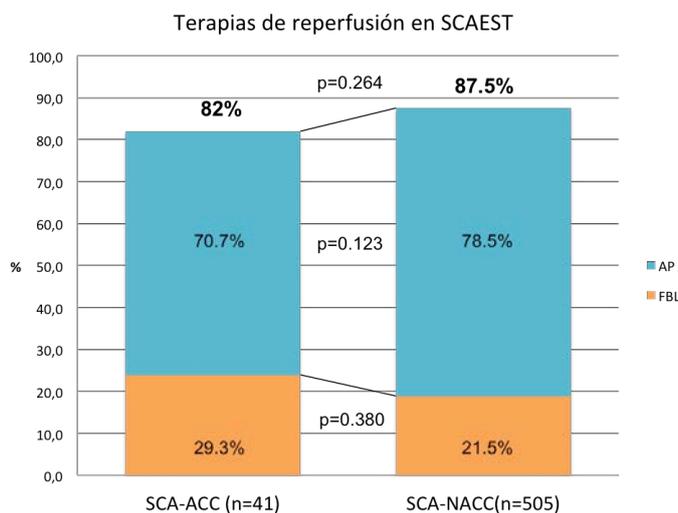


Figura 14: Tratamientos de reperfusión administrados a los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAEST). SCA-ACC: SCA asociado al consumo de cocaína. SCA-NACC: SCA no asociado al consumo de cocaína. AP: Angioplastia primaria. FBL: Fibrinólisis sistémica.

De los 121 pacientes tratados con FBL se requirió tratamiento con angioplastia de rescate en 11 (9.1%). Las diferencias observadas en el porcentaje de pacientes que requerían una angioplastia de rescate entre los dos grupos, el 16.7% de los SCA-ACC y el 8.3% de los SCA-NACC; no fueron estadísticamente significativas ($p=0.336$).

Los retrasos hasta la administración del tratamiento de reperfusión pueden influir en el pronostico de los pacientes con SCAEST. Los retrasos observados en nuestra serie se recogen en la tabla 11.

Retrasos – Mediana [IQR]	SCA-ACC (n=38)	SCA-NACC (n=527)	Sign. Estad. P
Tiempo Dolor-PCM (minuto)	107 [57-210]	81 [36-150]	0.199
PCM-Angioplastia D2B (minutos)	102 [74-129]	102 [76-131]	0.666
PCM-fibrinólisis D2N (minutos)	30 [20-40]	35 [20-65]	0.690
Tiempo Dolor-reperfusión (minutos)	134 [98-190]	142 [105-225]	0.861
Reperfusión en tiempo según GPC n (%)	23 (60.5)	297 (56.4)	0.616

Tabla 11: Tabla comparativa de los retrasos en la asistencia al Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST entre pacientes con y sin consumo reciente de cocaína. SCA-ACC: Síndrome Coronario Agudo Asociado al Consumo de Cocaína. SCA-NACC: SCA No Asociado al Consumo de

Cocaína. Sign. Estad: Significación estadística (p). IQR: Rango intercuartílico. PCM: Primer Contacto Medico. GPC: Guías de Practica Clínica.

Las diferencias observadas en los retrasos hasta la asistencia no fueron estadísticamente significativas, pero parece que los pacientes con SCA-ACC se retrasan más hasta consultar a urgencias, pero después la asistencia es más rápida. Aproximadamente el 60% de los pacientes se reperfundieron dentro de los límites de tiempo que marcan las guías de practica clínica (30 minutos para la fibrinólisis y 120 minutos puerta-balón para la angioplastia primaria).

Las diferencias observadas entre los dos grupos en los tratamientos farmacológicos administrados en la fase aguda del infarto se repitieron en los tratamientos administrados al alta hospitalaria. Como podemos ver en la figura 15, el uso de BB al alta, a pesar de reducirse la diferencia respecto a los tratamientos en fase aguda, continuó siendo superior en el grupo de SCA-NACC, 59.6 contra 84.2%; $p < 0.001$. Persistiendo un mayor uso de antagonistas del calcio 28.1 contra 10.9; $p < 0.001$ en el grupo de SCA-ACC.

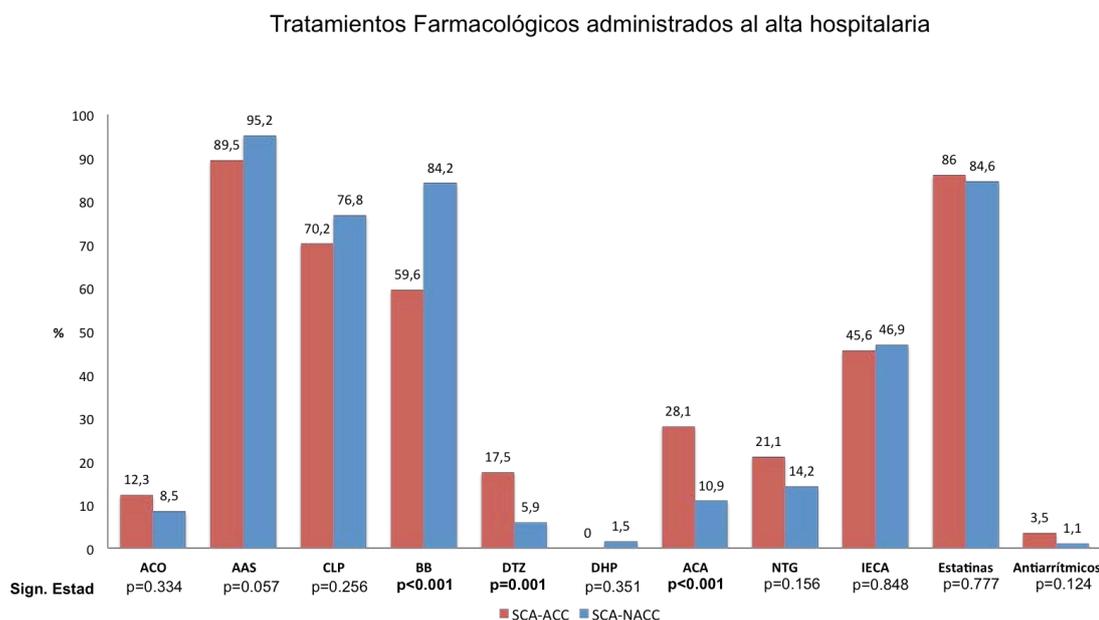


Figura 15: Tratamientos farmacológicos administrados al alta hospitalaria. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo No asociado al consumo de cocaína. AAS: Acido Acetil Salicílico. CLP: Inhibidores de P2Y12 (clopidogrel en su mayoría). BB: Betabloqueantes. DTZ: Diltiazem. DHP: Antagonistas del Calcio no Dihidropiridínicos. ACA: Algún fármaco antagonista de los canales de Calcio. NTGEV: Nitroglicerina endovenosa. IECA: Fármacos inhibidores del Enzima de conversión de la Angiotensina.

No se observaron diferencias en los tratamientos con nitratos, IECA ni estatinas; observando únicamente una tendencia a una menor utilización de AAS en los pacientes con SCA-ACC 89.5 contra 95.2%, $p=0.057$.

Intervencionismo coronario percutáneo en los pacientes con SCA-ACC.

De los pacientes incluidos en el análisis, se realizó una coronariografía invasiva a 749 pacientes, de los cuales, se realizó intervencionismo coronario percutáneo en 611 (81.6%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el porcentaje de realización de ICP (SCA-ACC 75% contra 82.1% en SCA-NACC, $p=0.205$). De las 611 angioplastias realizadas, 8 casos se realizaron fuera de nuestro hospital por lo que los datos de las mismas pueden ser incompletos.

Las características angiográficas que presenta la EAC en los dos grupos y las variables relacionadas con los procedimientos de ICP se recogen en la tabla 14. No existen grandes diferencias en la extensión de la enfermedad coronaria ni en el tratamiento intervencionista realizado a los pacientes de ambos grupos. En los pacientes con SCA-ACC se observa un mayor uso de dispositivos de trombectomia mecánica y un porcentaje mayor de stents convencionales comparado con el grupo SCA-NACC.

	SCA-ACC (n=39)	SCA-NACC (n=572)	Sign. Estad. p
<i>Características de la extensión de la enfermedad tratada</i>			
Numero de vasos enfermos			0.341
- EAC de 1 vaso	28 (71.8)	368 (64.6)	
- EAC de 2 vasos	6 (15.4)	146 (25.6)	
- EAC de 3 vasos	5 (12.8)	56 (9.8)	
Numero de vasos tratados			0.809
- 1 vaso	36 (94.7)	540 (95.6)	
- 2 vasos	2 (5.3)	25 (4.4)	
Revascularización completa	28 (73.3)	369 (65.3)	0.292
Media vasos enfermos (media±DE)	1.41±0.7	1.45±0.7	0.710
Media vasos tratados (media±DE)	1.05±0.2	1.04±0.2	0.825
Media lesiones tratadas(media±DE)	1.26±0.6	1.28±0.6	0.884
Media stents implantados (Media±DE)	1.21±0.7	1.21±0.6	0.975
Lesión en Tronco común	0 (0)	7 (1.2)	0.490
Lesión en Bifurcación	5 (13.2)	94 (16.6)	0.575
Fracción de Eyección % (Media±DE)	47.8±13.7	51±10.3	0.069
<i>Características técnicas del procedimiento intervencionista</i>			
Vía de Acceso			0.927
- Radial	36 (94.7)	537 (94.9)	
- Femoral	2 (5.3)	27 (4.8)	
- Otros	0 (0)	2 (0.4)	
Cambio de vía de acceso	0 (0)	16 (2.8)	0.294
Tiempo de escopia (min) (media±DE)	10.1±7.2	8.6±6.5	0.224
Dosis radiación (mGry) (media±DE)	12925±8952	13645±19063	0.669
Dosis contraste (ml) (media±DE)	184±84.7	186±98.5	0.914
Tipo de Intervencionismo coronario			0.341
- Stent directo	22 (57.9)	368 (64.6)	
- Predilatación y stent	12 (31.6)	146 (25.6)	
- Solo balón o trombectomia	5 (12.8)	56 (9.8)	
Implante de algún stent	34 (89.5)	539 (95.4)	0.104
Tipo de stent implantado			0.043
- BMS	28 (82.4)	353 (65.5)	
- DES*	6 (17.6)	185 (34.5)	
Uso de inhibidores de receptores IIb-IIIa	25 (65.8)	364 (64.4)	0.865
Tipo de AntiIIb-IIIa			0.715
- Abciximab	25 (100)	355 (97.5)	
- Tirofiban	0 (0)	4 (1.1)	
- Integrilin	0 (0)	5 (1.4)	
Uso de Trombectomia mecánica	30 (78.9)	341 (60.4)	0.023
Uso de técnicas de Imagen intracoronaria	2 (5.3)	55 (9.7)	0.362
Éxito del Intervencionismo Coronario	35 (92.1)	546 (96.6)	0.149

Tabla 14: Tabla comparativa de las características del procedimiento de intervencionismo coronario en los pacientes con y sin consumo reciente de cocaína. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado al consumo de cocaína. Sign. Estad: Significación estadística (p). EAC: Enfermedad arterial coronaria. DE: Desviación Estandar. BMS: “Bare Metal Stent” Stent convencional. DES: “Drug Eluting Stent” Stent farmacoactivo. * Los 9 pacientes con combinación de DES y BMS se han incluido en el grupo de stents farmacoactivos.

Al analizar específicamente el seguimiento de estos pacientes tratados con ICP se observaron unas tendencias a la significación estadística en todas las variables analizadas a una peor evolución al seguimiento de los pacientes con SCA-ACC. Una Mortalidad global de 10.8% en SCA-ACC contra 4.5% en SCA-NACC, $p=0.083$, un evento combinado MACE (ver sección métodos) del 29.7 contra 18%, $p=0.078$ y una mayor trombosis del stent (TS) 8.1% en SCA-ACC contra 2.6% en SCA-NACC, $p=0.056$. Las otras variables del seguimiento serán valoradas en el siguiente capítulo; ahora queremos profundizar en el análisis de la trombosis definitiva del stent. Si valoramos las diferencias en TS en función del momento de aparición de la misma valorada por análisis de supervivencia de Kaplan Meyer observamos que las diferencias entre los pacientes con SCA-ACC y los pacientes con SCA-NACC tratados con ICP son estadísticamente significativas, con una mayor tasa de TS en los pacientes con consumo reciente de cocaína, con una Long Rank de 4.047, $p=0.044$. Las curvas de aparición de eventos de Kaplan Meyer separadas por grupos se muestran en la Figura 16.

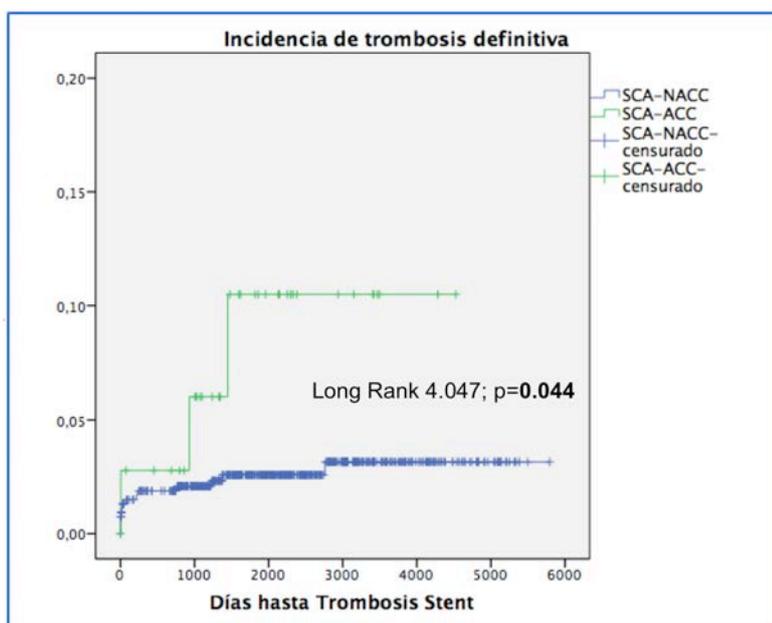


Figura 16: Curvas de 1-supervivencia de Kaplan-Meyer de trombosis de stent al seguimiento separando en función del consumo reciente de cocaína. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo con consumo reciente de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado a consumo de cocaína.

La tabla 15 muestra un resumen de las principales características clínicas de los casos que presentaron TS, diferenciando los casos de SCA-ACC, la clasificación en

función del tiempo de aparición, el tratamiento con antiagregantes que realizaban los pacientes en el momento de la TS y el tratamiento realizado de las mismas. La figura 17 muestra la distribución temporal de la aparición de las trombosis del stent ocurridas al seguimiento en función de si estas se produjeron de forma precoz (antes de los 30 días) diferenciando entre agudas y subagudas, (antes o después de 24 horas) o tardía (después de los 30 días), diferenciando entre tardías o muy tardías (antes o después de 1 año).

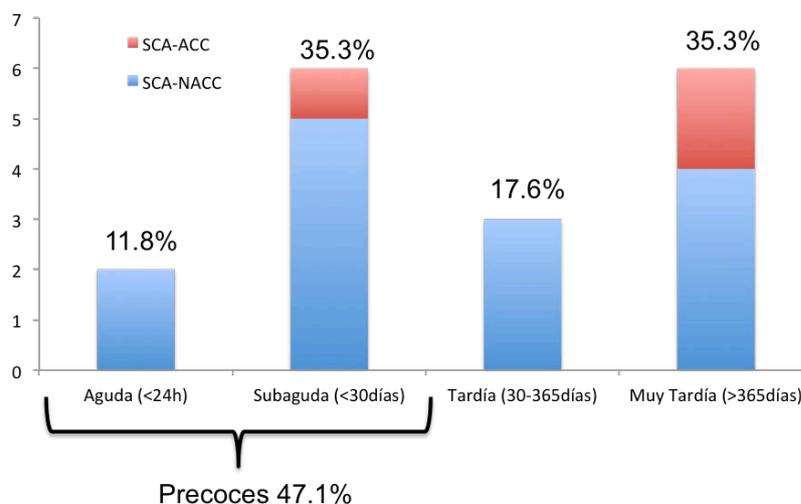


Figura 17: Clasificación de las trombosis del stent en función de su distribución temporal, diferenciando en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA. SCA-ACC: Síndrome Coronario Agudo Asociado al Consumo de Cocaína. SCA-NACC: Síndrome Coronario Agudo No Asociado al Consumo de Cocaína.

Como vemos en la grafica, la mayoría, el 35.3%, de las trombosis ocurrieron pasado el primer año desde el implante, donde el uso de la doble antiagregación era menor. Las TS presentaban un rango de aparición entre los 0 y 2762 días.

El riesgo de presentar una trombosis del stent se ha valorado con un análisis multivariado ajustado por el uso de terapia con doble antiagregación al alta (OR 0.923 [0.326-2.617]; p=0.880), la implantación de un BMS en el procedimiento índice (OR 2.677 [0.754-9.502], p=0.128) y el SCA-ACC (OR 3.082 [0.836-11.360], p=0.091). La Odds ratio de la SCA-ACC mostró únicamente una tendencia a la significación estadística a un mayor riesgo de TS.

Caso	Edad	Sexo	SCA-ACC	H° Cocaína	Indicación	Stent	BARI	Tipo TS (días)	Antiagreg.	Pos. Causa TS	IVUS	Tto
1	50	Varón	No	No	AP	BMS	20	Tardía (229)	AAS+CLP	RIS + infraexp.	Si	Balón
2	46	Varón	No	No	AP	BMS	28	Aguda (30 min)	AAS+CLP	Farmacológica	Si	Stent
3	49	Mujer	No	No	AP	BMS	12-13	Aguda (2 horas)	AAS	Farmacológica	Si	Balón
4	39	Mujer	No	No	AP	BMS	12-13-15	Subaguda (17)	AAS+CLP	TIH + Farmac.	Si	Balón
5	44	Varón	Si	Habitual	AP	BMS	12	Subaguda (6)	AAS+CLP	Malaposition	No	Stent
6	46	Varón	No	No	AP	BMS	12-13-15	Subaguda (19)	AAS+CLP	Farmacológica	Si	Stent
7	44	Varón	No	No	AP	DES	2	Muy tardía (2762)	AAS	Neoaaterosclerosis	No	Stent
8	44	Varón	No	No	AP	BMS	1	Subaguda (4)	AAS+CLP	Timoma+Farma	Si	Stent
9	44	Varón	No	Exconsumo	AP	BMS	12	Subaguda (3)	AAS+CLP	Infraexp + PTI	Si	Stent
10	43	Varón	No	No	AP	BMS	3	Tardía (217)	AAS	?	Si	Stent
11	47	Varón	No	No	AP	BMS	19	Muy tardía (1232)	AAS+CLP	Infraexp	No	Stent
12	45	Varón	No	No	SCASEST	BMS	2	Muy tardía (762)	AAS	RIS+Infraexp	Si	Stent
13	27	Varón	No	No	PostIAM	DES	11-12	Muy tardía (1375)	AAS	Neoaaterosclerosis	Si	CABG
14	42	Varón	Si	Habitual	PostIAM	BMS	2-3	Muy tardía (1449)	Ninguno	Farmacológica	Si	Stent
15	48	Varón	No	No	SCASEST	BMS	20-21	Subaguda (9)	AAS+CLP	?	No	Balón
16	44	Varón	Si	Habitual	SCASEST	DES	12	Muy tardía (933)	AAS	?	No	Stent
17	39	Varón	No	No	SCASEST	BMS	20	Tardía (75)	AAS	Reestenosis	No	Balón

Tabla 15: Tabla de las características clínicas de los pacientes con trombosis del stent. SCA-ACC: Síndrome Coronario Agudo con consumo de cocaína. BMS: Bare metal stent. DES: Drug eluting stent. Antiagreg: Tratamiento antiagregante en el momento de la trombosis. TS: Trombosis de Stent.AP: Angioplastia Primaria. TIH: Trombopenia inducida por Heparina. PTI: Púrpura trombocitopenica idiopática. Infraexp: Infraexpansión del stent.

5. Seguimiento de los pacientes con SCA-ACC.

Otro objetivo del estudio es valorar las diferencias entre los dos grupos después del alta hospitalaria. De 864 pacientes incluidos en el análisis de SCA-ACC, se pudo completar el seguimiento al año en 819 (94.8%) pacientes y el seguimiento a largo plazo en 798 (92.4%) pacientes, con una mediana de seguimiento de 2381 días (rango entre 1 y 5794) lo que representa un seguimiento medio superior a 6 años.

El “endpoint” de mortalidad se ha recogido en mortalidad global, diferenciando posteriormente entre mortalidad cardiaca y no cardiaca (ver métodos). Como hemos visto, el seguimiento realizado a los pacientes ingresados hasta el año 2008 fue retrospectivo y a partir de los pacientes ingresados posteriormente al 2008 fue un seguimiento prospectivo. Por esta diferencia en la realización del seguimiento se decidió hacer un corte a un año para homogeneizar la fiabilidad de la recogida de datos.

Seguimiento al año

La tabla 16 muestra los resultados obtenidos de las variables de mortalidad y eventos isquémicos recogidas al año de seguimiento.

	SCA-ACC (n=58)	SCA-NACC (n=761)	Sign. Estad. p
<i>Mortalidad</i>			
Mortalidad	3 (5.2)	11 (1.4)	0.035
Mortalidad Cardiaca	3 (5.2)	4 (0.5)	<0.001
<i>Eventos clínicos</i>			
MACE	6 (10.3)	67 (8.8)	0.691
Infarto de miocardio	1 (1.7)	16 (2.1)	0.846
Tratamiento vaso responsable	1 (1.7)	38 (5.0)	0.260
Intervencionismo coronario otro vaso	3 (5.2)	30 (3.9)	0.646
Cirugía Revascularización Coronaria	0 (0)	7 (0.9)	0.463

Tabla 16: Tabla comparativa de los “endpoints” al seguimiento a 1 año en los pacientes con y sin consumo reciente de cocaína. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado al consumo de cocaína. Sign. Estad: Significación estadística (p). MACE: Evento combinado de muerte, infarto y revascularización coronaria.

Las diferencias importantes entre los dos grupos durante el primer año se circunscriben únicamente a la mortalidad. La mortalidad global analizada por el método de Kaplan-Meier se muestra en la figura 18. Como vemos, las curvas de supervivencia se separan desde la fase hospitalaria precoz, manteniéndose

separadas durante todo el periodo de seguimiento, siendo las diferencias estadísticamente significativas (Long Rank 4.514, $p=0.034$). La mortalidad al año de seguimiento en el grupo de SCA-ACC se debe exclusivamente a mortalidad cardiovascular; por el contrario, en los pacientes del grupo SCA-NACC únicamente un tercio de los fallecidos eran por causa cardiovascular 5.2 contra 0.5%, $p<0.001$, respectivamente.

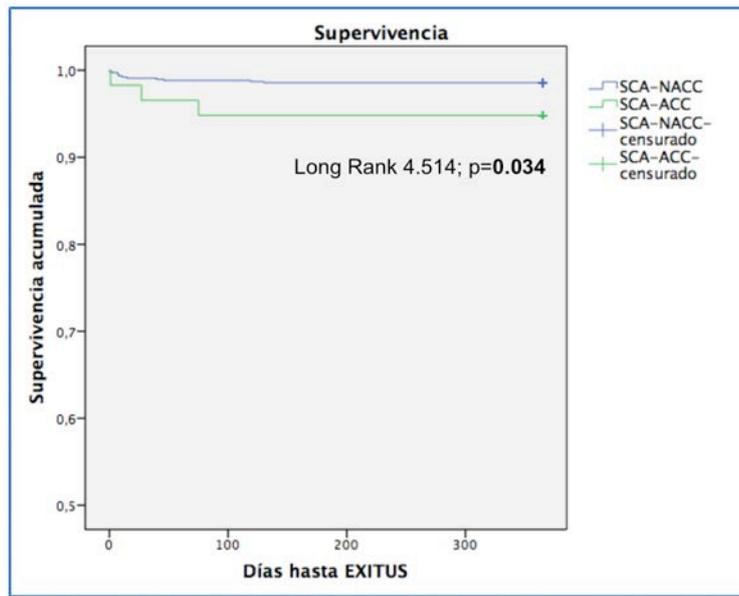


Figura 18: Curvas de supervivencia Kaplan Meyer de mortalidad global durante el primer año de seguimiento en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo con consumo reciente de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado a consumo de cocaína.

Por el contrario, si valoramos los eventos isquémicos o la necesidad de revascularización al seguimiento, no se observaron diferencias significativas durante el primer año ni en el “endpoint” combinado (MACE) ni en ninguno de sus componentes por separado. La figura 19 muestra las curvas de incidencia de eventos comparadas entre ambos grupos, observamos que después de una separación inicial, posiblemente en el periodo hospitalario, los dos grupos parecen convergir hacia el final del seguimiento.

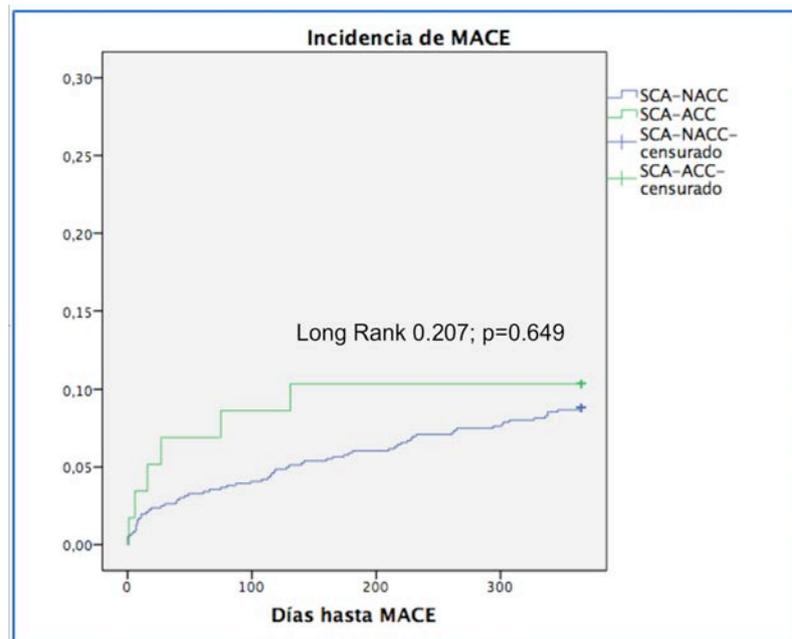


Figura 19: Curvas de incidencia de eventos de Kaplan Meyer durante el primer año de seguimiento en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo con consumo reciente de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado a consumo de cocaína. MACE: "Endpoint" combinado de muerte, infarto y revascularización.

Este corte al año nos muestra una instantánea de situación. Como vemos el grupo SCA-ACC únicamente presenta un exceso de mortalidad cardiovascular secundario al episodio inicial, sin observarse diferencias en los eventos isquémicos acontecidos durante estos 365 días. Esta ausencia de diferencias podría ser debida al tratarse de un seguimiento corto, por lo que las respuestas de las diferencias entre grupos al seguimiento deberíamos buscarlas en el análisis de seguimiento a largo plazo.

Seguimiento a largo plazo

El seguimiento a largo plazo de una serie tan extensa de individuos es un proceso complejo, destacar que prácticamente la totalidad de los enfermos perdidos durante el seguimiento se debieron a que eran extranjeros que volvieron a su país de origen. Las variables recogidas al seguimiento se recogen en la tabla 17. La mortalidad global como también la de causa cardíaca permanecen significativamente diferentes entre los dos grupos. Destacar en el global de la serie, entre las causas de mortalidad no cardíaca las neoplasias de diferentes

localizaciones, principalmente de pulmón, que hemos observado en el seguimiento de estos pacientes.

	SCA-ACC (n=57)	SCA-NACC (n=741)	Sign. Estad. p
Mortalidad			
Mortalidad	7 (12.3)	37 (5)	0.020
Mortalidad Cardíaca	4 (7)	9 (1.2)	<0.001
Eventos clínicos			
MACE	20 (35.1)	139 (18.8)	0.003
Infarto de miocardio	11 (19.3)	61 (8.2)	0.005
Tratamiento vaso responsable	5 (8.8)	66 (8.9)	0.972
Intervencionismo coronario otro vaso	6 (10.5)	48 (6.5)	0.241
Cirugía Revascularización Coronaria	0 (0)	16 (2.2)	0.262

Tabla 17: Tabla comparativa de los “endpoints” al seguimiento a largo plazo entre los pacientes con o sin consumo reciente de cocaína asociado al SCA. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado al consumo de cocaína. Sign. Estad: Significación estadística (p) MACE: “Endpoint” combinado de Muerte de cualquier causa, infarto y revascularización.

Destacar que el "endpoint" combinado MACE de ambos grupos fue claramente diferente, mostrando el doble de incidencia de MACE en el grupo de SCA-ACC respecto al de SCA-NACC. Estas diferencias se debieron a expensas de las diferencias de mortalidad por cualquier causa, pero también a una mayor incidencia de infarto de miocardio en el grupo de SCA-ACC. No hubo diferencias entre los grupos en las tasa de revascularización coronaria tanto percutánea como quirúrgica.

Las diferencias entre los dos grupos en función del tiempo de aparición se muestran en las curvas de supervivencia analizadas por el método de Kaplan-Meyer que se recogen en la figura 20.

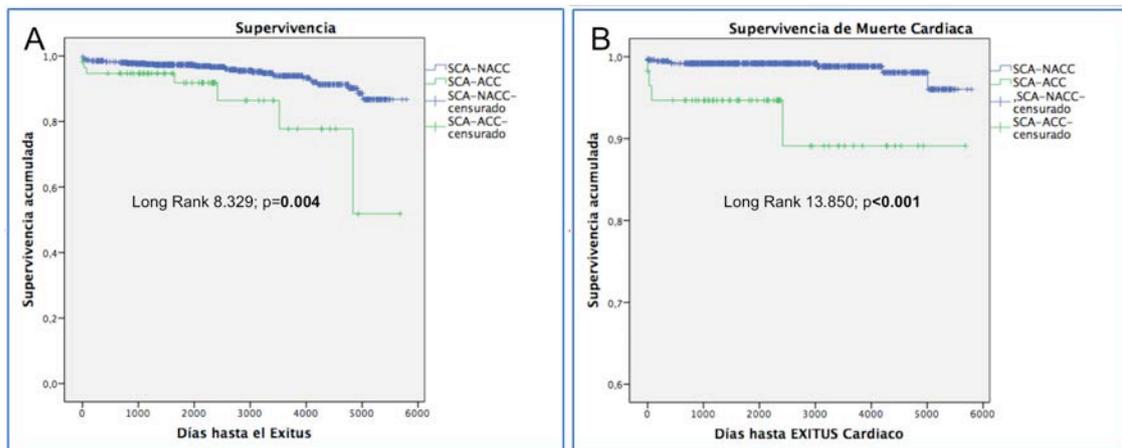


Figura 20: Curvas de supervivencia global y cardiaca de Kaplan Meyer al seguimiento en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo con consumo reciente de cocaína. A: Mortalidad Global. B: Mortalidad cardiaca. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado a consumo de cocaína.

Si observamos las curvas de mortalidad global las diferencias significativas entre los dos grupos alcanzan Long Rank de 8.33 en el grupo con consumo de cocaína (SCA-ACC); si observamos las curvas de mortalidad exclusivamente cardiaca el efecto aumenta hasta Long Rank de 13.85, mayor en la mortalidad cardiaca que sobre la mortalidad global. Las curvas de supervivencia muestran que la mortalidad global en el SCA-ACC se distribuye durante todo el periodo de seguimiento y no solo durante la fase hospitalaria, observándose un efecto de la cocaína sobre la mortalidad global pero destaca un efecto mayor en la mortalidad de causa cardiaca.

Las diferencias observadas en las curvas de mortalidad podemos extrapolarlas a las curvas de incidencia de eventos MACE (muerte, infarto o revascularización) al seguimiento, como se muestra en la Figura 21.

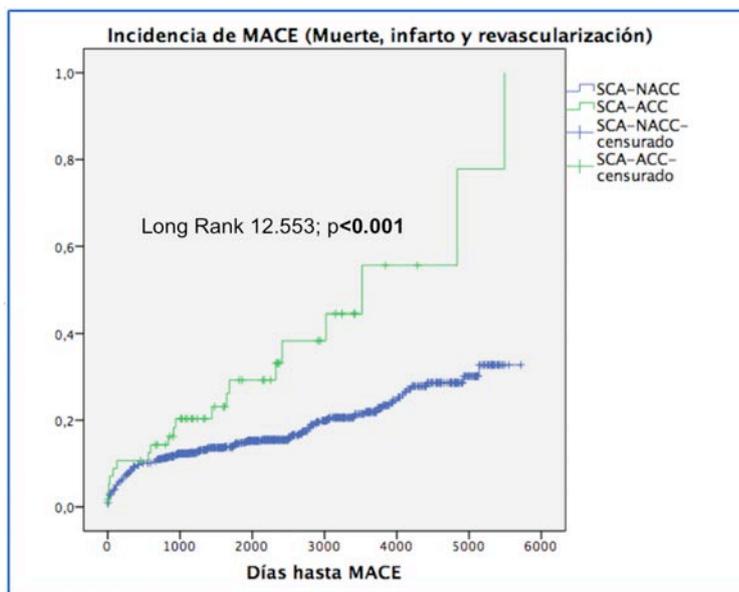


Figura 21: Curvas de incidencia de eventos de Kaplan Meyer al seguimiento en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo con consumo reciente de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado a consumo de cocaína. MACE: “Endpoint” combinado (Muerte, infarto y revascularización).

Como podemos ver la posibilidad de presentar un evento es significativamente superior en el grupo de SCA-ACC que en el SCA-NACC, principalmente debido a la aparición de muerte o infarto. No hemos podido observar diferencias en la evolución de los pacientes con SCA-ACC en función del abandono o no del consumo de cocaína durante el seguimiento; posiblemente por el pequeño tamaño de la muestra a estudio.

Para intentar ajustar el efecto del consumo de cocaína sobre la mortalidad hemos ajustado las curvas de mortalidad mediante un modelo de regresión de Coxx incluyendo 3 variables que han demostrado un claro efecto sobre la mortalidad en los pacientes con SCA como son la clasificación de Killip-Kimbal y los tratamiento con BB y estatinas al seguimiento. En el modelo para mortalidad global la cocaína solo muestra una tendencia no significativa como vemos en la grafica que muestra la figura 22. La variable que mayor riesgo de mortalidad presentaba era la clasificación de Killip, en que cada grado duplica el riesgo de mortalidad (HR 2.514 [IC95%, 1.949-3.242], $p < 0.001$) y los factores protectores fueron el tratamiento con BB (HR 0.313 [IC95%, 0.168-0.584], $p < 0.001$) y el tratamiento con estatinas (HR 0.368 [IC95%, 0.199-0.679], $p = 0.001$).

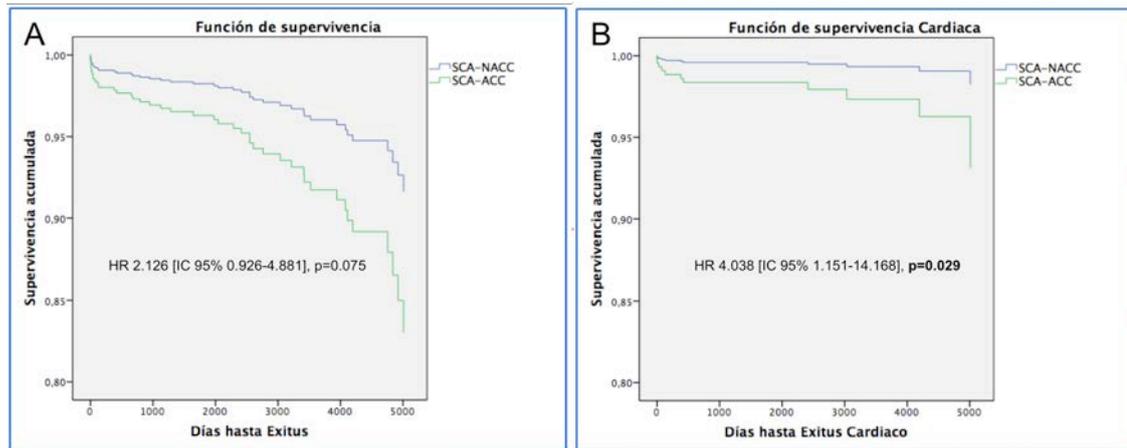


Figura 22: Curvas de riesgo de supervivencia al seguimiento mediante el modelo de Regresión de Coxx en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo con consumo reciente de cocaína. A: Mortalidad Global. B: Mortalidad cardiaca. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado a consumo de cocaína.

Al valorar la mortalidad cardiaca mediante el mismo modelo de regresión de Coxx observamos que el mayor efecto sobre la mortalidad era para la SCA-ACC que cuadruplicaba el riesgo de mortalidad cardiaca (HR 4.038 [IC95%, 1.151-14.168], $p=0.029$). Las curvas separadas para los dos grupos se pueden ver en la figura X. La clasificación de Killip también aumentaba su peso, triplicando el riesgo de mortalidad cardiaca por cada grado de aumento (HR 3.005 [IC95%, 1.952-4.628], $p<0.001$). Los factores protectores fueron el tratamiento con BB (HR 0.288 [IC95%, 0.086-0.958], $p=0.042$) y el tratamiento con estatinas (HR 0.305 [IC95%, 0.094-0.989], $p=0.048$).

El mismo análisis realizado en la mortalidad se ha extrapolado a la aparición de MACE; la cocaína también es el factor del modelo que mayor riesgo presenta durante el seguimiento, SCA-ACC (HR 2.015 [IC95%, 1.247-3.255], $p=0.004$). Las curvas de riesgo de aparición de eventos mediante el modelo de regresión de Coxx se muestran en la figura 23. La clasificación de Killip también es un factor de riesgo de MACE (HR 1.733 [IC95%, 1.455-2.064], $p<0.001$), sin observarse significación estadística al analizar los tratamientos farmacológicos; el tratamiento con BB (HR 0.785 [IC95%, 0.536-1.149], $p=0.213$) y el tratamiento con estatinas (HR 0.876 [IC95%, 0.592-1.297], $p=0.509$).

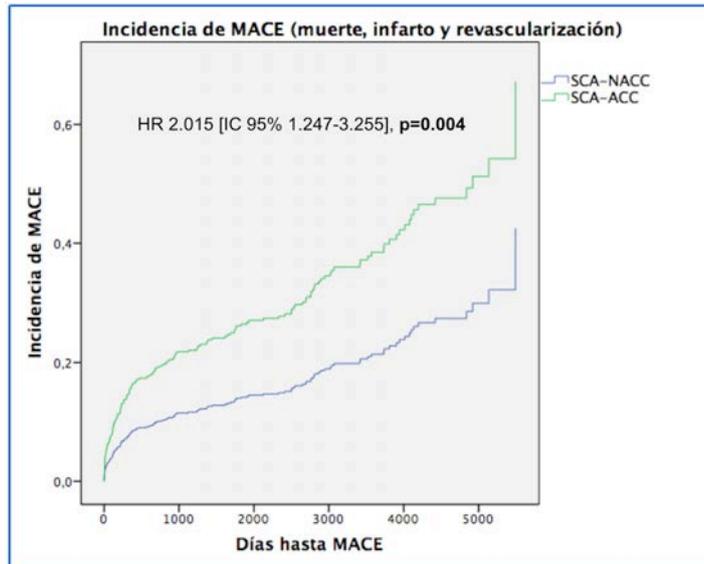


Figura 23: Curvas de riesgo de aparición de eventos al seguimiento mediante el modelo de Regresión de Coxx en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo con consumo reciente de cocaína. SCA-NACC: Síndrome coronario agudo no asociado a consumo de cocaína. MACE: "Endpoint" combinado de Muerte, infarto o revascularización.

Discusión

1. Prevalencia del consumo de cocaína en los pacientes con SCA

El consumo de cocaína en la población general menor de 65 años ha aumentado progresivamente en los últimos años, con el consecuente incremento en el total de individuos expuestos a los efectos cardiovasculares de la cocaína. En nuestro medio entre un 15-20% de los pacientes que ingresan por SCA tienen antecedentes de consumo de cocaína y un 6% de los mismos un consumo reciente de cocaína en el momento del ingreso. Si observamos los antecedentes de consumo, la mayoría de pacientes con antecedentes de consumo de cocaína son exconsumidores, a pesar de que el 9.1% del global de pacientes tenían un consumo activo en el momento del ingreso (incluimos consumidores ocasionales, consumidores habituales y los pacientes que escondieron su uso en la anamnesis pero tenían una determinación de cocaína en orina positiva).

Podría ser que no todos los perfiles de consumo de cocaína impliquen el mismo riesgo para el sistema cardiovascular, sería lógico pensar que un consumo acumulado mayor, con mayor cantidad de cocaína consumida a lo largo de la vida revistiera un mayor riesgo cardiovascular. Para poder responder a esta pregunta

deberíamos realizar un estudio poblacional sabiendo el consumo exacto de los pacientes y ver después cuales de ellos desarrollan enfermedad coronaria o realizar algún test para detectar la enfermedad inclusive en etapas subclínicas.

Podemos considerar que estas prevalencias son altas para una población seleccionada de pacientes jóvenes con SCA pero debemos tener en cuenta diversos aspectos sobre la prevalencia del consumo de cocaína.

Primero, es cierto que establecer el consumo de cocaína reciente o pasado únicamente por la anamnesis clínica puede ser poco precisa pero es el método más asequible para la practica diaria. Asumimos con la anamnesis una infraestimación del consumo real ya que los resultados de estudios que usaban la detección de metabolitos de cocaína en muestras de cabello sugieren que la prevalencia de cocaína podría ser entre 3 y 5 veces superior a la estimada mediante encuestas poblacionales o entrevistas con los pacientes ^{98,124}. Por otro lado, en un subestudio del registro CARDIA se observó que el 35% de los individuos menores de 45 años han consumido algún tipo de cocaína alguna vez en la vida, así como un 6% se podrían considerar adictos por haber realizado más de 100 consumos al lo largo de su vida⁶⁹. Estos datos son congruentes con los observados en nuestra serie, donde el consumo reciente de cocaína (por determinación en orina) ronda el 6% y el 9.2% de los individuos analizados tenían un consumo activo de cocaína en el momento del ingreso. También en una población más seleccionada que la población general, como son los pacientes con dolor torácico, la incidencia de consumo reciente de cocaína por determinación de metabolitos en orina se situaba en el 5%⁹⁵, prácticamente igual a nuestra serie.

Hemos observado una clara relación del consumo de cocaína con la edad del individuo. Por este motivo se acotó la edad de inclusión de pacientes a los 50 años. La prevalencia de consumo de cocaína es mayor en los grupos de menor edad, superando el tercio de la población más joven, menor de 30 años. Series anteriores de SCA y cocaína observaron que el 36% de los pacientes menores de 40 años habían consumido cocaína alguna vez en su vida y el 19% la semana anterior al ingreso¹²⁵.

El consumo reciente de cocaína valorado por la determinación de metabolitos en orina presenta un patrón epidemiológico diferente. Si bien es cierto que en los pacientes menores de 30 años un tercio de ellos eran positivos para

metabolitos de cocaína en orina, no hemos observado un descenso inversamente proporcional a la edad de los pacientes como ocurría con los antecedentes de consumo. En los grupos de pacientes mayores de 30 años la determinación positiva de metabolitos en orina se mantenía con valores estables y similares en todos los grupos.

Al valorar el diseño del estudio se acotó la edad de inclusión a 50 años, pensando ya en una relación con la edad. No es que no existan consumidores de cocaína mayores de 50 años, pero es mucho menos frecuente, al menos de momento; ya que el grueso de consumidores que empezaron hace años con el consumo de cocaína de la década de los 90 o 2000 van envejeciendo y puede ser una población interesante a estudiar en el futuro.

Comparación de la prevalencia de consumo de cocaína en el SCA con la población general.

La prevalencia de consumo de cocaína en una población seleccionada como puede ser los pacientes con SCA o con dolor torácico puede estar magnificada. Una forma de saber si la magnitud del consumo de cocaína en pacientes con SCA es desproporcionada es compararla con el consumo de cocaína en la población general. Una forma fácil de comparar los datos es hacerlo con los obtenidos mediante las encuestas bianuales de consumo de alcohol y drogas en España (EDADES) realizadas por el Observatorio Español de Drogadicciones y que se recogen en el informe de 2013 en la población general (entre 15 y 65 años) ⁴.

La encuesta EDADES recoge el consumo de alcohol y todas las drogas no únicamente la cocaína y se realiza por entrevista cada 2 años en unas muestras representativas de la población española diferenciando por comunidades autónomas. La figura 24 muestra en una grafica superpuestas los datos obtenidos por la encuesta EDADES en sus diferentes años y los datos obtenidos en nuestra población de SCA. Hemos comparado los antecedentes de consumo de cocaína por anamnesis en nuestra serie con la prevalencia de consumo de cocaína en la encuesta EDADES, es decir, el consumo al menos una vez en la vida en la encuesta. Por otra parte, el consumo reciente de cocaína en nuestra serie se ha comparado con la incidencia en la encuesta EDADES que lo define como el consumo de cocaína en el último año.

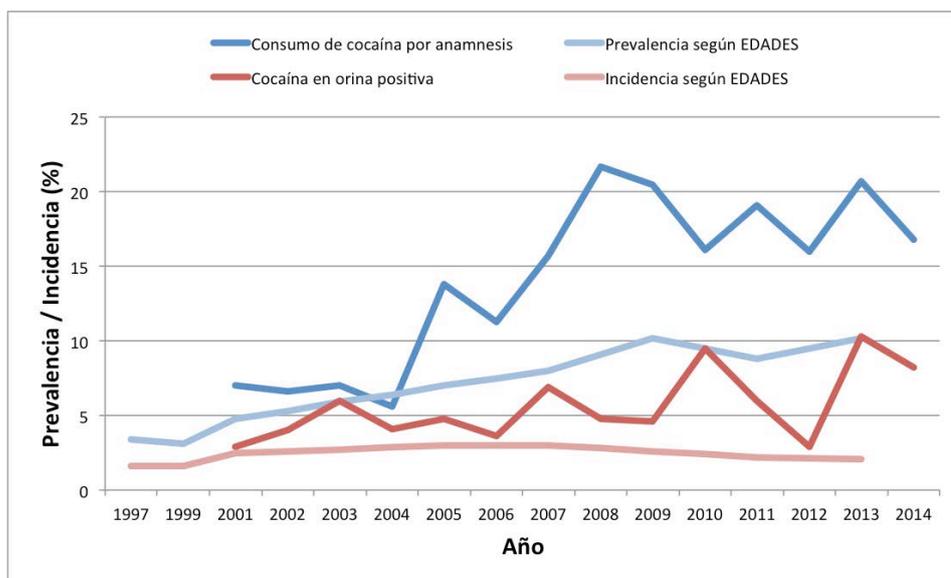


Figura 24: Grafica comparativa de la prevalencia de consumo de cocaína mediante la encuesta EDADES y los pacientes con SCA y la incidencia del consumo reciente del SCA con la incidencia de consumo en EDADES. Fuente informe de OED 2013.

Como podemos observar en la grafica, la prevalencia del consumo de cocaína ha presentado un incremento progresivo desde el inicio de las series históricas de la encuesta EDADES, con un pico en 2009 y posteriormente una estabilización en una prevalencia de alrededor del 10% de la población general. En los pacientes con SCA observamos una tendencia muy parecida a la prevalencia en población general; se produjo un incremento progresivo del antecedente de consumo de cocaína con un pico en 2008 y una posterior estabilización alrededor del 16-18% de la población con SCA. Nuestras cifras presentan una tendencia muy similar a EDADES pero con unos valores absolutos ligeramente superiores, seguramente por tratarse de una población más seleccionada (pacientes con SCA) y más joven (50 vs 65 años). Estos datos de consumo de cocaína también se repiten en los principales países europeos consumidores de cocaína como son Reino Unido y Holanda, donde desde la década de los 90 han duplicado o triplicado la incidencia de problemas relacionados con la cocaína¹²⁶.

En referencia a la incidencia anual de consumo de cocaína los resultados son diferentes. En la encuesta EDADES se observa una línea plana con valores de incidencia de consumo de cocaína estables alrededor del 2%. La presencia de consumo reciente de cocaína en el SCA en nuestra serie es entre 2 y 3 veces mayor que la incidencia de consumo de cocaína según la encuesta EDADES, además de

presentar una tendencia incremental a lo largo de toda la serie histórica de los pacientes. Estos hechos diferenciales pueden ser debidos a un sesgo de selección de los pacientes con SCA como observamos en la prevalencia o también por el efecto causal conocido de la cocaína como desencadenante o “trigger” de un SCA como hemos visto anteriormente, lo que condicionaría este incremento paulatino en el consumo reciente sin observarse el mismo incremento en la población general.

Como muestra nuestra serie, la asociación entre el consumo de cocaína y el Síndrome Coronario Agudo ha crecido exponencialmente en el área metropolitana de Barcelona desde el inicio del estudio, pasando del 7% en 2001 al 21% en 2008, con una estabilización posterior en prevalencias alrededor del 18% de los ingresos por SCA. El consumo de cocaína en nuestra serie sigue el mismo patrón que el consumo de cocaína de la población en general en España. Estos datos podrían ser un reflejo de las tendencias actuales de consumo de cocaína en las áreas metropolitanas de las grandes ciudades europeas. También hemos observado un incremento en la incidencia de SCA-ACC, entidad que desde nuestro punto de vista, presenta unas características diferenciales respecto al SCA-NACC.

2. Consumo crónico de cocaína como factor de riesgo cardiovascular.

Sabemos que la cocaína produce unos efectos a corto plazo por un consumo agudo pero que también el consumo repetido condiciona unos efectos a largo plazo. El consumo crónico de cocaína podría aumentar la EAC y por tanto considerarse un factor de riesgo cardiovascular.

En los pacientes menores de 50 años que ingresan por SCA en nuestro medio, el 15% presentan el antecedente de consumo de cocaína. No existe un perfil clínico diferencial de estos pacientes, pero si hemos observado que los consumidores de cocaína son pacientes más jóvenes y con un mayor consumo de otras drogas y consumo de alcohol de riesgo, así como un mayor consumo de tabaco. Estas diferencias son congruente con la literatura, los factores asociados al consumo de cocaína son un mayor consumo de riesgo de alcohol o consumo de otras drogas¹²⁷. Galicia et al en un metanálisis de los artículos españoles

publicados de consumo de cocaína en urgencias observó que la mitad de los pacientes presentaban un policonsumo de tóxicos, siendo el alcohol y el cannabis, el 58 y 21% respectivamente, los más frecuentemente asociados a la cocaína; Unos valores muy parecidos a las obtenidos en nuestra serie. Como factor diferencial hemos observado una mayor prevalencia de consumo de riesgo de alcohol (consumo de alcohol con dosis diarias moderadas o severas), en la población general según la encuesta EDADES, el consumo de riesgo se sitúa en el 4.5%¹²⁸, cifra muy inferior a las observadas en nuestros dos grupos, posiblemente debidas a una población más joven y más seleccionada que la población general incluida en las encuestas.

Como hemos visto anteriormente, el consumo de cocaína presenta una clara relación con la edad del paciente, siendo el consumo asociado al SCA muy superior en aquellos pacientes menores de 40 años. Este motivo explica porque los pacientes con SCA-ACC presentan una edad media inferior a los controles. La incidencia de infarto de miocardio aumenta exponencialmente con la edad, principalmente en varones y en menor medida en mujeres. La incidencia de infarto de miocardio en la población española en pacientes menores de 55 años es inferior al 1% y en menores de 44 del 0.17%¹²⁹. Considerando que los pacientes consumidores de cocaína son significativamente más jóvenes que los controles, no hemos observado una mayor presencia de FRCV, a parte del consumo de cocaína, que pudiesen explicar la presencia de más presencia de infarto de miocardio en estos pacientes.

Nuestra intención era demostrar si el consumo de cocaína podía considerarse un factor de riesgo cardiovascular. Si consideramos un FRCV como el que produce un incremento en la enfermedad arteriosclerótica, en nuestro caso EAC, debemos analizar la anatomía coronaria. Primero diferenciar que se realizaron en mayor proporción coronariografías en los pacientes consumidores de cocaína, pudiendo ser este un sesgo sobre los resultados. Los dos grupos no presentaban diferencias significativas en los FRCV clásicos, ni tampoco observamos diferencias en la valoración angiográfica de la EAC. Los pacientes consumidores no presentaron una mayor presencia de enfermedad coronaria, en referencia al número de segmentos coronarios afectados ni una mayor presencia de EAC multivaso. Los factores predictores de enfermedad coronaria multivaso

fueron la edad y los FRCV clásicos (Diabetes mellitus, dislipemia y vasculopatía periférica), siendo la asociación con el consumo de cocaína no significativa.

La hipótesis de que los pacientes consumidores de cocaína presentaban mayor enfermedad arterial coronaria se estableció en la década de los 90 con estudios necrópsicos. Primero Dresler et al observaron una mayor enfermedad coronaria en autopsias de pacientes consumidores de cocaína muertos por consumo de cocaína con un 8% de segmentos coronarios con EAC significativa y un 19% de EAC no significativa⁶⁴ y posteriormente Kolodgie et al corroboró el mecanismo causal por un aumento de los mastocitos adventiciales los cuales estaban linealmente relacionados con las estenosis coronarias⁶². El sesgo de esos estudios por tratarse de muertes por consumo de cocaína parece evidente; por lo que estudios más recientes con valoración angiográfica no han podido demostrar los mismos resultados. Om et al en un estudio con un número pequeño de pacientes consumidores de cocaína, observaron que el 40% no presentaban lesiones angiográficas y en el 21% las lesiones no eran significativas (estenosis inferiores al 70%); únicamente 13 pacientes presentaban EAC significativa con un claro predominio de enfermedad únicamente de 1 vaso coronario epicárdico⁶⁶. Patel et al corroboraron los datos obtenidos por Om, donde el 55% de los pacientes no presentaban lesiones significativas y observando una tendencia a menor presencia de enfermedad multivaso ($p=0.09$) en los pacientes consumidores de cocaína¹³⁰. Estos datos de menor afectación en número de vasos por enfermedad coronaria contrastan con los obtenidos en nuestra serie, donde tanto los pacientes consumidores como los no consumidores tenían presencia de EAC significativa en más del 90% de los casos. Estas diferencias son atribuibles a la selección de la muestra; nuestros consumidores de cocaína son pacientes que consultan por SCA por lo que por definición la probabilidad pretest de EAC es muy superior a los pacientes valorados por Om et al (angiografías indicadas por dolores torácicos, alteraciones ECG, etc...); Mohamad et al en estudios angiográficos en una población de infartos asociados al consumo de cocaína similar a la nuestra observó la presencia de EAC en el 81.8% de los casos, datos compatibles a nuestra serie, pero no disponía de grupo control para poder comparar¹³¹. Kontos et al también obtuvieron resultados similares con angiografía, el 50% de los pacientes con dolor torácico asociado al consumo de cocaína presentaban EAC significativa (lesiones

con estenosis superiores al 50%): El factor predictor de EAC más potente fue la presencia de infarto de miocardio, el 77% de los pacientes con elevación enzimática presentaban EAC significativa por solo el 18% en los pacientes con dolor torácico sin elevación enzimática¹³².

Estudios recientes realizados con angioTAC coronario corroboran nuestros datos. Bamberg et al en una serie de 412 pacientes que consultaban por dolor torácico, observó una tendencia en los pacientes consumidores a presentar alguna lesión estenótica 18% contra 8%, $p=0.09$, sin diferencias en el tipo de lesiones observadas tanto las lesiones estables calcificadas como las lesiones no calcificadas. A pesar de tener una EAC equivalente, en los pacientes con antecedentes de consumo de cocaína existía 6 veces mayor riesgo de SCA (Odds Ratio 5.79 [IC95% 1.24-27.02], $p=0.02$), incluso después de ajustar por la estenosis coronarias ⁶⁷. Ebersberger et al en otro estudio realizado con angioTAC observaron datos parecidos en 78 pacientes consumidores macheados con sendos controles sanos. En los pacientes consumidores observaron un 13% de lesiones que causaban estenosis coronarias contra un 5% en pacientes no consumidores, siendo las diferencias no significativas. A pesar de ello, los pacientes consumidores tenían un mayor número de placa ateroscleróticas por paciente (0.44 ± 0.88 contra 0.29 ± 0.83 , $p < 0.05$) y un mayor volumen de las mismas (59.7 ± 33.3 mm³ contra 25.6 ± 12.6 mm³, $p < 0.05$). Los autores concluyeron que los consumidores de cocaína mostraban una tendencia a mayor enfermedad aterosclerótica coronaria cuando se presentan por dolor torácico¹³³. Tampoco en un subestudio del estudio poblacional CARDIA, donde se valoró con TAC coronario se observaron diferencias en la presencia de calcificaciones coronarias en más de 3000 pacientes, atribuyéndose las diferencias observadas a los factores confusores⁶⁹.

Nuestros datos no permiten afirmar que la cocaína condicione mayor EAC, porque en el análisis del número de vasos enfermos no se observaron diferencias significativas entre los grupos y si observamos los datos con atención, los pacientes consumidores parecen mostrar menor número de vasos enfermos con un 32.5% de consumidores con enfermedad multivaso contra un 38.2% en los no consumidores. Patel et al ya observaron estos mismos resultados en su serie con análisis angiográfico de la EAC, donde presentaban enfermedad multivaso el 16% de los consumidores y el 29% de los no consumidores, $p=0.09$. Al igual que en

nuestra serie observaron que los factores predictores de EAC significativa fueron la Edad (OR por década 1.48 [IC95% 1.24-1.75], $p < 0.001$), la diabetes mellitus (OR 1.52 [IC95% 1.10-2.17], $p = 0.02$), la dislipemia (OR 2.27 [IC95% 1.53-3.36], $p < 0.001$) y el sexo masculino como factor protector (OR 0.58 [IC95% 0.41-0.84], $p = 0.003$). El consumo de cocaína no se mostró como factor predictor de EAC¹³⁰. Datos similares a los obtenidos en nuestra serie.

Como vemos en la literatura existen resultados discordantes, posiblemente por los diferentes métodos de valoración de la EAC. La duda después de revisar la literatura es que tipo de estudios se deben considerar “gold standard” para valorar la afectación coronaria por cocaína. Los estudios con anatomía patológica realizados en autopsias parecen tener una mayor sensibilidad para detectar EAC al estudiar la presencia de aterosclerosis en todos los segmentos, inclusive los que no presentan estenosis endoluminales^{62,64}. El sesgo ocurrido en estos estudios sería de selección al tratarse de muertes relacionadas en su mayoría con la cocaína. Por el contrario, los estudios realizados en individuos vivos que se han realizado con angiografía coronaria pueden adolecer de poca sensibilidad para detectar enfermedad aterosclerótica que no provoca estenosis y además al ser un procedimiento invasivo no puede extenderse a grandes estudios poblacionales^{66,132}. Una alternativa a estos problemas ha sido la valoración de EAC mediante angioTAC coronario^{67,69,133}. Estos con procedimientos no invasivos de valoración si han podido aplicarse a población de riesgo como el estudio CARDIA⁶⁹ y no solo a individuos ya enfermos con dolor torácico o SCA. El problema principal de la técnica ha sido la sensibilidad, inferior a la anatomía patológica para detectar enfermedad aterosclerótica no severa.

En los pacientes consumidores de cocaína la función ventricular valorada por ecocardiografía es significativamente inferior a los controles. No hemos podido demostrar una mayor carga de enfermedad aterosclerótica ni una mayor extensión del infarto valorada por los marcadores de daño miocárdico que pueda explicar esta mayor disfunción ventricular en los pacientes consumidores. Estas diferencias podrían explicarse por una mayor proporción de infarto con onda Q observada en el grupo de consumidores o también a daños miocárdicos previos el ingreso. Como se ha observado en estudios con RMN cardiaca, un alto porcentaje de consumidores de cocaína cardiológicamente asintomáticos presentan afectación

miocárdica⁸⁶, observándose una relación entre la mayor presencia de disfunción ventricular y el consumo acumulado de cocaína⁸⁵.

No podemos demostrar que el consumo crónico de cocaína sea un factor de riesgo cardiovascular, pero si podemos decir que el consumo crónico de cocaína es un factor de mayor afectación cardiaca en los pacientes que consultan por SCA. Nuestros resultados corroboran los obtenidos en individuos consumidores sin antecedentes de cardiopatía, donde la afectación cardiaca y la disfunción ventricular son un hallazgo frecuente. Es cierto que en nuestro análisis se han incluido en un mismo grupo pacientes consumidores de perfiles muy diferentes, pudiendo esta heterogeneidad enmascarar los resultados; en nuestro análisis hemos simplificado el consumo de consumo de cocaína a un antecedente dicotómico de consumo, sin valorar la carga acumulada de consumo de cocaína. Si consideramos que existe una relación entre la afectación miocárdica por cocaína y su consumo acumulado, como demostraron Maceira et al en estudios con resonancia⁸⁵, también sería lógico pensar que pudiera existir la misma relación con la afectación de las arterias coronarias.

Para poder comprobar la hipótesis de la relación entre el consumo crónico de cocaína y la EAC se requieren estudios observacionales de cohortes prospectivos en pacientes consumidores, con una mejor valoración del consumo acumulado de cocaína y también de la valoración de la enfermedad coronaria, para demostrar si el consumo de cocaína debe considerarse un factor de riesgo cardiovascular significativo por su efecto de generación de aterosclerosis como parecía en los estudios preliminares.

3. Síndrome coronario agudo asociado al consumo reciente de cocaína

Los pacientes que consultan por SCA-ACC presentan unas características diferenciales durante la fase hospitalaria respecto a los SCA-NACC. Estas diferencias pueden deberse a efectos propios de la cocaína que han consumido próxima al evento o también podrían deberse a una diferencia en el manejo o tratamientos que aplicamos los médicos a estos pacientes durante la fase hospitalaria.

Características clínicas y presentación.

Los pacientes con SCA-ACC tienen unas características clínicas diferentes a los SCA sin relación con la cocaína. Observamos que estos pacientes presentan una mayor incidencia de aquellos factores que podríamos resumir en estilos insalubres de vida (mayor consumo de tabaco, mayor consumo de riesgo de alcohol y consumo de otras drogas diferentes a la cocaína). Por otro lado, deberían tener menos factores de riesgo cardiovascular clásicos (en nuestro caso menor dislipemia que es el factor principal a edades jóvenes) y una edad media inferior. Estos datos son congruentes con la serie más actual americana de 1003 pacientes con SCA y consumo de cocaína donde se observan los mismos resultados con un mayor consumo de alcohol y tabaco y una menor presencia de hipertensión y diabetes en los pacientes consumidores de cocaína¹³⁴.

En nuestra serie, el perfil de factores de riesgo es el que corresponde para una población joven, como muestra el “Euro Heart Survey”, donde encontramos que en los pacientes menores de 55 años con SCA, el consumo de tabaco y la dislipemia son los factores de riesgo predominantes, principalmente en los varones y con valores similares a los observados en nuestro estudio¹³⁵. Como dato curioso, hemos observado que los pacientes con SCA-ACC tienen una mayor incidencia de revascularización percutánea en sus antecedentes, sin observarse mayores antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio. Esto podría deberse a que los pacientes con consumo de cocaína frecuentemente presentan algún tipo de dolor torácico asociado por lo que en el estudio del mismo podrían conllevar una mayor instrumentalización de ellos.

La forma principal de presentación en las series de SCA en pacientes jóvenes es la SCAEST¹³⁵. Nuestra serie no es una excepción, la mayoría de SCA cursaban con Elevación del segmento ST, sobretodo en el grupo SCA-ACC donde llegó al 84.7% de los pacientes (superior al SCA-NACC donde fueron el 71.7%, $p=0.030$). A pesar de esta mayor proporción de SCAEST no observamos diferencias en el diagnóstico final ni en la localización del infarto entre los dos grupos. A pesar de que análisis preliminares mostraban una tendencia a infartos de mayor tamaño en el grupo SCA-ACC¹¹⁹, no hemos podido corroborar estos datos en nuestro estudio. No hemos hallado diferencias significativas en la valoración del tamaño

por pico marcadores de daño miocárdico ni en función ventricular por ecocardiografía (49 contra 52% de fracción de eyección, $p=0.278$). Por el contrario, en el análisis de los pacientes consumidores crónicos de cocaína si observamos diferencias en la fracción de eyección, atribuyéndolo posiblemente a la toxicidad por cocaína que pueden presentar consumidores asintomáticos; estos datos no se han repetido en la población con consumo reciente de cocaína.

Evolución hospitalaria y mortalidad.

La evolución de los pacientes con SCA-ACC es diferente al resto de SCA, presentando durante la fase hospitalaria un mayor numero de complicaciones. En primer lugar y a pesar de no mostrar infartos de mayor extensión, los pacientes con SCA-ACC tienen un mayor porcentaje de complicaciones clásicamente relacionadas con IAM extensos. Los pacientes con SCA-ACC muestran una tendencia a mayor presencia de Insuficiencia Cardiaca Izquierda, así como una mayor presencia de shock cardiogénico; también observamos una mayor tasa de Trastorno de la Conducción Intraventricular Agudo (por afectación del tejido de conducción en el infarto anterior) y un mayor numero de pericarditis epistenocárdicas. Estas complicaciones del IAM generalmente se asocian a infartos de mayor extensión, pero en nuestro caso no se ha podido establecer esta asociación por no observar un mayor pico de marcadores de daño miocárdico ni menor fracción de eyección, por lo que la etiopatogenia que juega la cocaína en este tipo de complicaciones es incierta. En otras series de SCA-ACC publicadas anteriormente no se han observado una mayor presencia de estas complicaciones, posiblemente por menor riesgo de los pacientes incluidos en estas series¹¹¹.

En segundo lugar, destacar las complicaciones relacionadas con una mayor estimulación adrenérgica en los pacientes con SCA-ACC, como pueden ser la taquicardia ventricular (TV) o el bloqueo auriculo-ventricular (BAV). Estas complicaciones, principalmente la TV son coincidentes con los resultados de las otras series de SCA-ACC. En la década de los 90, Hollander et al observaron que los pacientes con SCA-ACC tenían una alta incidencia de TV en la fase aguda del SCA, principalmente en las primeras 12 horas de evolución¹³⁶, estos datos al igual que los obtenidos en nuestra serie pueden ser consecuencia de una mayor estimulación adrenérgica por la cocaína consumida antes del evento o también por

el menor uso de los fármacos BB en la fase aguda del SCA-ACC, que sabemos que disminuyen la incidencia de esta complicación.

Este mayor porcentaje de complicaciones hospitalarias que presentan estos pacientes podrían ser la explicación de la mayor estancia media (1.5 días) y los mayores costes económicos (382 Euros más de media) observados en los ingresos por SCA asociados a la presencia de un trastorno por cocaína. Estos hallazgos los observaron Gili et al en los CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) de las altas por infarto de miocardio en 87 hospitales españoles¹¹⁰. A pesar que en este estudio no se observaron diferencias en mortalidad ni en las complicaciones registradas en las altas hospitalarias que justificaran estos hallazgos; posiblemente esto fue a consecuencia de utilizar los datos recogidos en los CMBD que son muy útiles para grandes poblaciones pero no son muy sensibles en sus contenidos, posiblemente subestimando la incidencia real de las complicaciones¹³⁷.

En nuestros pacientes con SCA-ACC hemos observado una tendencia a una mayor mortalidad hospitalaria (3.4% contra 1.0% en SCA-NACC, $p=0.097$). La mortalidad hospitalaria en global es baja y concordante con series de infarto en pacientes jóvenes, como es el caso del “Euro Heart Survey” donde observaron una mortalidad del 1.4% en los pacientes menores de 55 años¹³⁵. Nuestra mortalidad hospitalaria parece bastante acorde con la realidad, si la comparamos con el registro “Euro Heart Survey” con más de 10.000 pacientes, 2321 de los cuales tenían menos de 55 años. Diferentes son las mortalidades obtenidas en registros americanos de SCA-ACC, tanto por exceso como por defecto. En la serie inicial de SCA-ACC descrita por Hollander se observaron mortalidades del 0% en ambos grupos¹³⁶, más parecidas a pacientes con dolor torácico que a pacientes con IAM. En el extremo contrario observamos los pacientes con infarto con elevación del segmento ST recogidos mas recientemente por Shitole et al, que presentaban una mortalidad hospitalaria del 4.3% sin diferencias entre los consumidores de cocaína y el resto de infartos¹³⁴. La mortalidad observada Shitole et al puede explicarse por dos motivos, primero por tratarse de una población con IAMEST y segundo por tratarse de una población de mayor edad (en el Euro Heart Survey la mortalidad hospitalaria de los IAMEST en menores de 74 años era del 4.7%). Un factor a tener en cuenta es que la mortalidad entre los dos grupos en este estudio era igual, contando que el grupo de SCA-ACC tenia una edad media 9 años menor y un riesgo

menor valorado por el “TIMI STEMI Score” que el grupo sin consumo de cocaína. A pesar de estas diferencias, la mortalidad entre los dos grupos se consideró equivalente; sin que realizaran los autores un análisis multivariante de la mortalidad hospitalaria, únicamente realizado con los datos al seguimiento¹³⁴.

La mortalidad hospitalaria del grupo SCA-ACC obtenida en nuestro estudio multiplica por tres el riesgo respecto a los pacientes con SCA-NACC, sin llegar a obtenerse una significación estadística posiblemente por el pequeño número de eventos registrados. Por este mismo motivo, al analizar los factores predictores de mortalidad hospitalaria, únicamente la clasificación de Killip-Kimbal se mostró como predictor independiente de mortalidad hospitalaria con un riesgo aumentado 5 veces por cada categoría de la clasificación (OR 5.3 [IC95% 2.62-10.60], $p < 0.001$).

Un primer análisis de los resultados hospitalarios (únicamente con los pacientes incluidos hasta el año 2008) fue publicado previamente en *European Heart Journal*¹¹⁹(ver anexos). En este primer análisis los pacientes con SCA-ACC presentaban una mortalidad 8 veces mayor que el grupo control. Desde entonces, la evolución de la mortalidad en ese grupo ha disminuido drásticamente, mostrando actualmente una diferencia de mortalidad entre los dos grupos muy inferior, perdiendo la significación estadística y mostrando únicamente una tendencia a la significación. Este hecho puede ser producto del azar o también nos plantea la duda de si los nuevos tratamientos administrados en estos enfermos han mejorado el pronóstico en los pacientes jóvenes, beneficiando principalmente a los pacientes con SCA-ACC; ya que hasta el año 2007 el tratamiento de reperfusión principal en nuestro hospital era la fibrinólisis y desde entonces se instauró la angioplastia primaria como tratamiento de elección, siendo la referencia para todo el territorio. Para intentar responder a esta pregunta hemos realizado un análisis estadístico no definido en el método.

Comparamos los pacientes incluidos en el estudio separando aquellos que ingresaron hasta el año 2008 (*Grupo Pre2008*: 400 pacientes) contra los que ingresaron posteriormente al 2008 (*Grupo Post2008*: 464 pacientes). Respecto a las características clínicas no observamos diferencias significativas en el porcentaje de varones, ni en factores de riesgo cardiovascular a excepción de una tendencia a un mayor porcentaje de tabaquismo activo en los Post2008 (78.9

contra 73.8%, $p=0.076$) y de hipertensión arterial (32.3 contra 26.5%, $p=0.061$). Los pacientes post2008 eran una edad significativamente superior (media 44.6 ± 4.8 contra 43.2 ± 5.3 años, $p<0.001$). No observamos diferencias en el porcentaje de SCA-ACC (7.8 contra 5.8%, $p=0.243$) ni en el consumo de alcohol o otras drogas entre los dos grupos; pero si una mayor prevalencia de infección por VIH o VHC en el grupo de Post2008 (4.7 contra 2.3%, $p=0.050$). Donde observamos las primeras diferencias importantes entre las dos poblaciones fue en la presentación del SCA. En el grupo Post 2008 el porcentaje de pacientes con SCAEST y IAM no Q era superior (77.8 contra 66.5%, $p<0.001$ y 75.6 contra 64.5%, $p=0.001$; respectivamente). Sin observarse diferencias en el tamaño del infarto valorado por el pico de marcadores o por la función ventricular. En los pacientes post 2008 se observó una tendencia a mayor proporción de pacientes en situación de Killip I (90.4 contra 87.7%, $p=0.051$) y una mayor proporción de BAV completo (3.4 contra 1.3%, $p=0.036$) posiblemente relacionados con una mayor proporción de IAM de localización inferior (50.7 contra 43.8%, $p=0.025$). Estas diferencias observadas se deben posiblemente al programa de angioplastia primaria 24 horas/365días, donde nuestro hospital paso a ser la referencia del tratamiento del IAMEST en toda la región, y era donde se remitían los pacientes con IAMEST para su tratamiento; por este motivo el porcentaje de pacientes con IAMSEST disminuyeron para aumentar los pacientes con IAMEST.

Las mayores diferencias entre las dos poblaciones se observaron en los tratamientos administrados; estas diferencias muestran la evolución de la cardiología en el tiempo. En el periodo post2008 se administraron mayor porcentaje de fármacos antiagregantes; AAS (99.6 contra 98.0%, $p=0.032$) y inhibidores del ADP (P2Y12), principalmente clopidogrel (96.3 contra 60.8%, $p<0.001$). No observamos diferencias significativas en otros tratamientos farmacológicos excepto un mayor uso de IECAS en post2008 (54.1 contra 45.8%, $p=0.014$) y un menor uso de antiarrítmicos (5.2 contra 9.5%, $p=0.014$). Donde mayor fueron estas diferencias fue en los tratamientos intervencionistas. Existe una clara diferencia en realizar coronariografía en los pacientes post2008 (98.9 contra 72.5%, $p<0.001$) y también en el intervencionismo coronario percutáneo (87.3 contra 51.5%, $p<0.001$), sin diferencias en el número de pacientes que se sometían a cirugía de revascularización coronaria (4.5 contra 5.8%, $p=0.414$).

Estos números traducen un mayor intervencionismo en los últimos años en los SCA que ha demostrado unos buenos resultados en estos pacientes.

El máximo exponente del intervencionismo coronario se ha experimentado en los pacientes con IAMEST; siendo en estos pacientes donde más significativas fueron las diferencias en nuestra serie. Se realizó terapia de reperfusión, en los pacientes con indicación (627 pacientes con SCAEST), en mayor proporción en los pacientes post2008 (95 contra 76.3%, $p<0.001$) esto fue debido a un mayor uso de la AP en la era post2008 (93.6 contra 36.6%, $p<0.001$) contra una disminución de la fibrinólisis (1.4 contra 43.6%, $p<0.001$). Como sabemos en los países donde se prioriza la AP como terapia de reperfusión el primer efecto observado es una disminución de los pacientes no reperfundidos¹³⁸, con la consecuente mejoría del pronostico en estos pacientes. Además, si observamos como se aplicaron las terapias de reperfusión, estas fueron aplicadas con menores demoras en la era post2008. Si consideramos el porcentaje de pacientes reperfundidos en función de los retrasos aceptados por las guías de practica clínica (fibrinólisis en menos de 30 minutos des de el primer contacto medico y puerta balón inferior a 120 minutos)¹³⁹, observamos que en post2008 el porcentaje de reperfusiones realizadas con retrasos correctos era mayor (55.8 contra 36.6%, $p<0.001$).

A pesar de todas estas diferencias entre las dos poblaciones y la diferente aplicación de los tratamientos y terapias entre estos dos grupos no se observaron diferencias significativas de mortalidad hospitalaria (1.1% en post2008 contra 1.3% en pre2008, $p=0.813$), posiblemente por la baja mortalidad mostrada en los dos periodos. Es difícil de justificar que diferencias tan importantes de tratamientos con un alto factor de impacto pronostico en las dos poblaciones no repercutan en diferencias de mortalidad. La única explicación a estos resultados es la falta de eventos entre los dos grupos, consecuencia de los excelentes resultados en ambos, destacando que mortalidades en pacientes con IAMEST y fibrinólisis del 1.3% son excelentes y atribuibles a seleccionar una población joven.

Como hemos visto, des de el 2001 hemos experimentado muchas mejoras en el tratamiento de los SCA, principalmente en le tratamiento intervencionista y en la reperfusión de los pacientes con IAMEST. Estas mejoras indudablemente han influenciado en los pacientes de nuestro estudio, a pesar que no podemos

demostrar diferencias de mortalidad debidas a las mismas, posiblemente por la baja mortalidad observada en los pacientes jóvenes con SCA.

4. Tratamientos administrados a los pacientes con SCA-ACC

La presencia de un antecedente de consumo de cocaína condiciona el tratamiento administrado a estos pacientes. En la fase aguda del ingreso por SCA, en los pacientes con SCA-ACC se utiliza en menor proporción los fármacos BB (40.7% contra 78.1% en SCA-NACC), siendo la alternativa los fármacos antagonistas de los canales de calcio. Estas diferencias se mantienen en el tratamiento que reciben los pacientes con SCA-ACC al alta hospitalaria, con una ligera mejoría en el porcentaje de pacientes que reciben BB al 59.6% pero aún inferior al porcentaje de los pacientes SCA-NACC 84.2%. La limitación al tratamiento con BB en estos pacientes puede estar lastrando su pronóstico. Los fármacos BB orales son fármacos con indicación Clase I y nivel de evidencia A en el infarto de miocardio en todos aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones, así como Clase IA en la prevención secundaria después de un infarto para mejorar la supervivencia, y también prevenir el reinfarto y la muerte súbita¹⁴⁰.

La diferente utilización de los fármacos BB entre los pacientes en función del consumo reciente de cocaína se deriva del riesgo a un incremento del vasoespasmó que causarían los BB. Esta idea del efecto de los BB asociados a cocaína se deriva de estudios clásicos que demostraron una atenuación de la vasoconstricción causada por cocaína con la administración de fentolamina (un antagonista α -adrenérgico) y un incremento del mismo con el uso de BB como el propranolol (β -bloqueante)^{31,141}. Por estos motivos el uso de BB en el dolor torácico asociado a cocaína se consideraba contraindicado en la fase aguda, inclusive en los pacientes que presentaban infarto de miocardio¹⁴². El uso de BB se reservaba como segunda línea terapéutica, indicado únicamente en situaciones de alto riesgo isquémico o como prevención secundaria en aquellos pacientes que tengamos la seguridad de que abandonarían el consumo de cocaína. El tratamiento de primera línea en la fase aguda de los SCA-ACC es la nitroglicerina endovenosa y las benzodiacepinas^{142,143}, a pesar de ello, en nuestra serie no hemos hallado

diferencias significativas en el uso de nitroglicerina endovenosa en la fase aguda ni oral en el alta en nuestros dos grupos de pacientes.

Estas diferencias en el tratamiento con BB no es un hallazgo único en nuestra serie, Shitole et al en Estados Unidos observaron una menor utilización de BB al alta del 74% contra el 95% en los pacientes con SCA-ACC ($p < 0.001$)¹³⁴.

Ante los posibles beneficios que tendrían los BB en los pacientes con SCA-ACC (como puede ser la prevención de TV, más frecuente en estos pacientes) existen diversos grupos que abogan por su utilización en la fase aguda. Ibrahim et al en un análisis retrospectivo de 378 pacientes con dolor torácico y consumo de cocaína donde el 40% recibieron BB, no observó diferencias significativas en la proporción de pacientes que se diagnosticaban de infarto, como tampoco se observaron diferencias entre los BB cardioselectivos respecto a los no selectivos¹⁴⁴. Como tampoco se observaron diferencias en un “endpoint” combinado (compuesto por muerte por cualquier causa, infarto, ictus y arritmia ventricular) (15,9% contra 12,3%, $p = 0,32$) en un análisis por Propensity Score de pacientes con dolor torácico y cocaína con un 44% de uso de BB¹⁴⁵. Series más recientes y cercanas como la del H. Clínico obtuvieron mayores tasas de uso de BB del 60% sin complicaciones evidentes de los mismos⁹⁵. El grupo de Dattilo PB et al comparó 348 pacientes con dolor torácico y consumo de cocaína, 60 de los cuales habían recibido BB (2/3 Beta-selectivos: Metoprolol, atenolol o propanolol, 21% Alfa-beta: Labetalol y carvedilol, así como el 13% de ambos tipos de BB). Observaron que los pacientes con un tratamiento precoz con BB presentaban menor incidencia de infarto de miocardio¹⁴⁶. Los autores consideraban el estudio como un generador de hipótesis para realizar ensayos aleatorizados en este subgrupo de pacientes con SCA. Se sugería que el beneficio que producían los BB sobre el miocardio eran superiores al posible efecto deletéreo que podían ocasionar en las arterias coronarias, teoría muy razonable si consideramos que el vasoespasmo no es el efecto principal por el que la cocaína ocasiona los SCA. Tampoco queda claro que tipo de fármacos BB son los más indicados en estos pacientes, Fanari et al comparó los fármacos BB beta-1-selectivos con los no selectivos y los pacientes sin BB, sin observar diferencias significativas en un evento combinado de muerte, infarto, ictus y arritmia ventricular en pacientes con dolor torácico y cocaína¹⁴⁵. Se ha sugerido que aquellos fármacos que presentan un efecto alfa-bloqueante asociado al efecto beta

podrían tener un mayor beneficio en los pacientes con SCA-ACC, no solo en los pacientes con dolor torácico asociado al consumo de cocaína.

Se necesitaran estudios específicamente diseñados y con un mayor numero de pacientes con SCA-ACC para poder contestar a estas preguntas, si bien es cierto que el tratamiento crónico con BB se ha demostrado un factor protector de mortalidad por cualquier causa en los pacientes de nuestra serie, como veremos mas adelante.

En los tratamientos administrados al alta en nuestros pacientes, únicamente hemos observado una tendencia a una menor utilización de AAS en el grupo SCA-ACC, sin llegar esta diferencia a la significación estadística. Esto puede ser debido a un mayor numero de pacientes sin lesiones angiográficamente significativas en la coronariografía en el grupo SCA-ACC y/o una sospecha más alta de vasoespasma coronario como factor causal del SCA, ambas entidades sin una evidencia sólida del beneficio de la utilización del AAS.

Otro de los aspectos que podría determinar la mortalidad hospitalaria es la terapia de reperfusión y los tiempos de isquemia en aquellos pacientes con SCAEST. No hemos hallado diferencias significativas en estas variables entre los dos grupos. Las terapias de reperfusión se han administrado por igual, predominando globalmente el tratamiento con angioplastia primaria sobre la fibrinólisis. Este puede ser uno de los factores que hayan causado una mortalidad hospitalaria tan baja en nuestro grupo, ya que sabemos que la AP es superior a la fibrinólisis en términos de mortalidad, reinfarto e ictus¹¹³, sobretudo en los infartos que consultaban antes de 2 horas de evolución¹⁴⁷, que en nuestra serie fueron más de la mitad de los pacientes en ambos grupos. Por las medianas de tiempo de asistencia, podría parecer que los pacientes con SCA-ACC se demoraban más hasta consultar al hospital, 25 minutos de mediana respecto a los SCA-NACC, pero estas diferencias no han alcanzado la significación estadística posiblemente por el pequeño tamaño de la muestra, ni han acabado afectando el tiempo total de isquemia de estos pacientes, que en realidad es el retraso que determina el principal efecto sobre la mortalidad.

Intervencionismo coronario percutáneo

La valoración de la anatomía coronaria mediante angiografía se realizó en un gran numero de pacientes incluidos en el estudio (el 86.7% de los pacientes), sin diferencias en el porcentaje de realización de cateterismo cardiaco entre los dos grupos SCA-ACC y SCA-NACC, pero si con una gran diferencia en la evolución en el tiempo. Prácticamente la totalidad de los pacientes que ingresaron posterior al 2008 se valoraron con angiografía (el 98.9%), en cambio únicamente el 72.5 de los pacientes que ingresaron antes. Estas diferencias se hacen más evidentes en el numero de pacientes tratados con intervencionismo coronario percutáneo (87.3 contra 51.5%), reflejo de la evolución de la cardiología, donde con el tiempo se recomendaba cada vez mas una actitud más intervencionista en los pacientes con SCA.

Al comparar las características angiográficas observadas en los pacientes con SCA-ACC no observamos diferencias evidentes respecto a los SCA-NACC en extensión de la EAC ni en complejidad de las lesiones (bifurcaciones, tronco común izquierdo,...). Tampoco en el numero de vasos enfermos ni en el numero de vasos tratados, ni en los stents implantados por paciente. Comparando la duración de los procedimientos no observamos diferencias en tiempos de escopia, dosis de radiación ni en contraste administrado. Las diferencias observadas entre los dos grupos fueron un mayor uso de dispositivos de trombectomia mecánica y un mayor uso de stents convencionales en los pacientes con SCA-ACC.

La primera diferencia puede ser a consecuencia del tipo de lesiones que presentan estos pacientes. Los dispositivos de trombectomia manual se utilizan a discreción del cardiólogo intervencionista, indicados cuando existe una gran carga trombótica intracoronaria, principalmente en el escenario de la AP¹⁴⁸. Una mayor utilización de estos dispositivos puede traducir una mayor presencia de trombo intracoronario en los pacientes con SCA-ACC. Como hemos visto en la primera parte de la tesis doctoral, la cocaína tiene un efecto protrombotico con un efecto sobre las plaquetas y el endotelio²⁹. El consumo de cocaína podría justificar una mayor presencia de trombo intracoronario y consecuentemente una mayor utilización de dispositivos de extracción de trombo. No hemos realizado una valoración específica de las angiografías para poder decir que estos pacientes presentan mayores imágenes de trombo según las escalas de valoración

angiografica, así como tampoco hemos observado un mayor uso de fármacos inhibidores de los receptores plaquetarios IIb-IIIa en los pacientes SCA-ACC. Al igual que la trombectomia mecánica, estos fármacos se usan en situaciones de elevada carga trombótica y en nuestra serie también se administraban a criterio del cardiólogo intervencionista. Por lo tanto no podemos decir que la diferente utilización de estas terapias sea debida a una diferencia en la presencia de trombo intracoronario entre los grupos.

La otra gran diferencia entre los dos grupos es un menor uso de stents liberadores de fármaco en los pacientes con SCA-ACC. En el pasado parecía que los DES eran más propensos a la trombosis del stent a largo plazo, principalmente relacionada con el abandono de la medicación antiagregante. Si consideramos que los pacientes del grupo de SCA-ACC se perciben con una mayor probabilidad de abandono del tratamiento por su situación socioeconómica o por una menor confianza por parte del facultativo en el cumplimiento terapéutico; esto podría justificar las diferencias observadas. Esta diferencia no es exclusiva de nuestra serie, también se observó en la otra serie americana de SCA-ACC, donde el uso de DES fue del 18% en SCA-ACC contra el 54% en SCA-NACC, $p < 0.001$ ¹³⁴.

Como hemos visto, los tratamientos farmacológicos de los pacientes con SCA-ACC difieren de los aplicados a los pacientes con SCA-NACC; en el tratamiento intervencionista también existen estas diferencias. Estas diferencias podrían condicionar la evolución posterior de los pacientes, como analizaremos en el siguiente capítulo. Ahora solo queremos discutir la evolución de los pacientes en un evento muy específico de cardiología intervencionista como es la trombosis del stent.

Casos aislados o pequeñas series de casos sugerían que el consumo de cocaína podría ser un factor de trombosis del stent¹⁴⁹⁻¹⁵¹. McKee et al en una serie de consumidores de cocaína tratados con intervencionismo coronario observó unas tasas de trombosis incrementadas en los pacientes consumidores, entre el 6 y 7.6%, manteniéndose las diferencias después de ajustar los pacientes por propensity score con controles a no consumidores¹⁵². En nuestra serie de SCA también existe un incremento de la incidencia de trombosis del stent, con una tasa de trombosis en el SCA-ACC del 8%. Si observamos la frecuencia de aparición de las trombosis vemos que la mayoría ocurrieron pasados los 30 días del implante

(tardías y muy tardías), en estos casos la doble antiagregación posiblemente ya se había suspendido. Si observamos la tabla pormenorizada de los casos de trombosis podemos observar que más de la mitad de los casos no estaban con doble antiagregación en el momento de la TS, ya sea por haber cumplido el periodo de prescripción médica o por abandono de la misma.

Como sabemos, el abandono del tratamiento antiagregante, así como el SCAEST en el caso índice son factores predictores de trombosis¹⁵³. En el primer estudio ESTROFA hasta un 31 % de los pacientes abandonaban el tratamiento antiagregante lo que condicionaba el riesgo de trombosis. El abandono del tratamiento antiagregante es el principal factor que condiciona la TS en los primeros 6 meses del implante¹⁵⁴. Durante el primer año después de implantar un DES, el 14% de los pacientes interrumpen el tratamiento antiagregante, ya sea por prescripción medica por algún tipo de complicación o por decisión propia¹⁵⁵. El 10% de pacientes suspenden el tratamiento con algún antiagregante más de 7 días consecutivos, siendo más frecuente suspender el clopidogrel o los dos antiagregantes a la vez¹⁵⁶. Entre los pacientes que abandonan el tratamiento antiagregante por iniciativa propia, el consumo de drogas psicotrópicas (entre ellas la cocaína) era uno de los dos factores que mayor OR tenían 2,58 (IC95% 1.3-5.12), justo por debajo de ser inmigrante que tenía una OR de 3.78¹⁵⁵.

Otro factor que puede condicionar la tasa de TS es el tipo de stent implantado. Con los stents farmacoactivos de primera generación parecían que tenían un mayor riesgo de TS tardía, sin diferencias en la trombosis precoz^{157,158}. Como hemos observado con el tiempo, los BMS no tenían una menor tasa de trombosis que los DES de segunda generación si no que era lo contrario OR de DES respecto a BMS 0.79 (IC95% 0.63-0.99)¹⁵⁹; como también lo demuestra un estudio en contexto de IAMEST como es el EXAMINATION donde se observó el doble de trombosis de los BMS respecto a los DES ¹⁶⁰. Como vemos, una mayor implantación de BMS y una posible tasa de abandono del tratamiento antiagregante pueden haber sido los causantes de la mayor incidencia de trombosis en los pacientes con SCA-ACC o podría ser también un efecto de la cocaína?

Al analizar los posibles factores que condicionan una TS en nuestra serie, ninguno de los factores valorados, el tratamiento con doble antiagregación al alta, e implante de un BMS no alcanzaron la significación estadística, mostrando

únicamente una tendencia a la significación de la presencia de SCA-ACC con una OR de 3.082 $p=0,091$. Posiblemente estos resultados no fueron significativos por el escaso tamaño de la muestra, con únicamente 17 pacientes con TS. Desde nuestro punto de vista, la cocaína presenta indicios de aumentar la TS, sobretodo si se continua con el consumo de cocaína, pero se necesitan estudios más extensos con un mayor número de pacientes para poder conocer exactamente el efecto de la cocaína sobre la trombosis del stent.

5. Seguimiento de los pacientes con SCA-ACC.

El consumo de cocaína condiciona la fase hospitalaria del SCA y según lo observado en nuestros resultados, también afecta la evolución a largo plazo. El presentar un SCA-ACC es un factor de riesgo de mortalidad y eventos isquémicos al seguimiento de estos pacientes. Es cierto que realizar un corte de seguimiento al año no ha aportado ninguna ventaja a nuestro estudio; la intención de homogeneizar la muestra con un seguimiento más fácil de realizar no ha aportado ninguna respuesta a nuestras preguntas, al contrario, ha aportado confusión al no poder ver las diferencias entre los dos grupos, posiblemente porque en la cardiología actual y en un grupo seleccionado de pacientes jóvenes, la tasa de eventos al año de seguimiento es tan baja que no permite visualizar las diferencias.

La presencia de SCA-ACC aumenta el riesgo de mortalidad global y de mortalidad cardiaca al seguimiento. En nuestra serie las curvas de Kaplan Meyer y el modelo de regresión de Coxx para la mortalidad son congruentes con un efecto de la cocaína sobre la mortalidad. Parece que la cocaína (SCA-ACC) podría tener un efecto mayor sobre la mortalidad cardiaca que sobre la mortalidad global, mostrando un riesgo 4 veces mayor de mortalidad cardiaca en el grupo SCA-ACC (HR 4.038 [IC95% 1.151-14.168], $p=0.029$). Los resultados en la mortalidad global no muestran diferencias tan importantes por el gran peso que presenta la mortalidad de causas no cardiacas en el grupo sin consumo de cocaína, principalmente la mortalidad por neoplasia de pulmón, muy relacionada con el alto consumo de tabaco (activo o antecedentes de consumo) que hemos observado en nuestra población. Estos datos coinciden con la mortalidad observada en la

población española de pacientes consumidores de cocaína, donde la mortalidad por cualquier causa es 5 veces superior a la que presenta la población general⁶.

Las diferencias de mortalidad observadas en nuestra serie contradicen los resultados al seguimiento observados en la serie americana más reciente de IAMEST con cocaína¹³⁴. Shitole et al observaron una tasa de mortalidad al seguimiento en los pacientes con consumo de cocaína del 10.3% con un seguimiento medio de 2.7 años, similar a la mortalidad que nosotros hemos observado del 12.3%, donde verdaderamente existen las diferencias es el grupo control, donde la mortalidad del grupo de Shitole fue del 13.0% contra el 5% observado en nuestro hospital. Estas diferencias son fácilmente explicables si comparamos ambos grupos de pacientes, Shitole et al no seleccionaron la población a estudio por la edad por lo que dos factores que claramente puede diferenciar el pronostico en los SCA son completamente diferentes entre las poblaciones, la edad media se diferencia en más de 15 años (60 años contra 44 en nuestra serie) y un porcentaje 3 veces superior de pacientes diabéticos (36 contra 12%)¹³⁴. Estas características pueden hacer que la mortalidad en nuestro grupo sea inferior sin que ninguna de las dos mortalidades sea incongruente para las poblaciones en que están obtenidas, ya que las tasas de mortalidad entre los dos países no difieren tanto para esperar estas diferencias en mortalidad¹⁶¹. También sabemos que la edad es un factor importante para definir la mortalidad en el SCA, como nos demostró el Euro Heart Survey¹³⁵.

La administración de fármacos BB, y también de estatinas, se ha demostrado eficaz para disminuir el riesgo de mortalidad global y cardiaca, por lo que se debería valorar cuidadosamente la indicación de los fármacos BB en los pacientes con SCA-ACC, en nuestra serie menos del 60% de los pacientes con SCA-ACC se les prescriben BB al alta.

El ingreso por SCA-ACC es un factor que determina el riesgo de reingreso por infarto o revascularización al seguimiento. Al analizar los resultados de MACE al seguimiento observamos que los pacientes con SCA-ACC tenían el doble de riesgo de presentar un MACE al seguimiento, principalmente por un aumento de los infartos (el doble que el grupo control al seguimiento) sin diferencias significativas en la revascularización. En una población joven de SCA el reingreso por infarto de miocardio presenta una tasa no despreciable, prácticamente del

20% de los pacientes, aumentando hasta el 35% en los pacientes con SCA-ACC. A pesar de parecer muy altos, estos datos son inferiores a los observados en la bibliografía, en las series de pacientes americanas, Chibungu et al observaron una tasas de reingreso a 30 días del 38% en SCA-ACC y del 13% en SCA-NACC ($p=0.03$), similares en numero a las nuestras pero solo a 30 días de seguimiento¹⁶². También Shitole et al observaron tasa muy altas de muerte y reingreso por causa cardiovascular del 29 al 31%, sin diferencias entre los dos grupos a más de 2 años de seguimiento¹³⁴. Como hemos observado en referencia a la mortalidad la serie de Shitole muestra las mismas tasas de reingreso el grupo de SCA-ACC (29,3% contra 35.1% en nuestra serie) pero los eventos de los pacientes control son mucho más elevados (31.3% contra 18.8% respectivamente). Estas diferencias en los eventos de los pacientes control pueden ser el motivo de la falta de diferencias observado entre los grupos en su serie. Un dato muy significativo y que llamo la atención a los autores fue la elevada tasa de muerte y reingreso por cualquier causa, donde la mitad de los pacientes (consumidores y no consumidores de cocaína) reingresaban durante el seguimiento. Los autores exponían en las conclusiones que las tasas similares de eventos en los dos grupos las consideraban más sorprendentes aún porque los usuarios de cocaína eran sustancialmente más jóvenes que sus controles que no consumían cocaína. Estas elevadas tasas de muerte o readmisión por cualquier causa reflejaban el uso considerable de los recursos de salud de los supervivientes de IAMEST¹³⁴. Como hemos explicado anteriormente los pacientes controles de Shitole et al presentaban un perfil de riesgo y edad superiores a los consumidores de cocaína, haciendo difícil la comparación entre los grupos¹³⁴.

Una buena pregunta a responder en el seguimiento de estos pacientes es si el abandono del consumo de cocaína mejora el pronóstico a nivel cardiovascular. En nuestra serie, debido al escaso tamaño de la muestra, no tuvimos suficiente potencia estadística para poder diferenciar si el abandono del consumo de cocaína tiene algún efecto sobre la mortalidad o sobre el riesgo de MACE.

Limitaciones

El presente trabajo es un estudio observacional prospectivo unicéntrico. Debido al diseño del estudio existen unas limitaciones inherentes al mismo. Primero, al tratarse de un estudio unicéntrico de una patología no excesivamente frecuente, se ha recogido una muestra de tamaño relativamente pequeño lo que condiciona una menor potencia estadística para demostrar diferencias entre los subgrupos; así mismo, podría ser que nuestra población no fuera representativa de otras poblaciones en diferentes contextos socio-económicos. Consideramos que nuestra población es representativa de las grandes urbes nacionales y europeas, siendo más difícil la extrapolación de nuestros resultados a otros territorios como Estados Unidos.

Al ser un estudio observacional no hemos realizado ninguna intervención sobre la muestra, más allá del clásico sesgo de observación por participar en el estudio. Al ser un estudio de no intervención no permite diferenciar entre los tratamientos pero sí generar hipótesis de los mismos para futuros trabajos. Por otro lado, al tratarse de una serie prospectiva con un largo periodo de reclutamiento, se muestra la perspectiva histórica de los tratamientos, que han ido cambiando en el tiempo por la propia evolución de la cardiología, siendo el ejemplo

más claro el tratamiento de reperfusión en el IAMEST, este hecho puede condicionar un sesgo en función del periodo de reclutamiento del paciente.

Referente a los métodos de medición utilizados en nuestro estudio, existen dos posibles grupos de limitaciones que queremos destacar. Primero, las referentes a los métodos de valoración del consumo de cocaína. La epidemiología del consumo de cocaína en nuestra muestra puede estar infraestimada al haber valorado la prevalencia por anamnesis y no por métodos más sensibles como pueden ser el análisis de muestras de cabello; además para valorar mejor la historia de consumo de cocaína se debería realizar una cuantificación de la dosis acumulada de cocaína para poder diferenciar mejor los diferentes perfiles de consumidor de cocaína y su posible efecto sobre la presencia de EAC. Segundo, la valoración de la enfermedad arterial coronaria mediante angiografía puede ser un método clínicamente muy relevante pero resulta poco sensible para detectar grados menores de EAC como la aterosclerosis incipiente y discriminar pequeñas diferencias en la presencia de EAC en estos pacientes.

Por último, el seguimiento realizado a los pacientes incluidos no ha sido prospectivo en todos ellos, hasta el año 2008 se realizó de forma retrospectiva. Este hecho supone un seguimiento mucho más exacto para los pacientes incluidos posteriormente al año 2008, siendo este un posible sesgo que hemos intentado evitar incluyendo un corte del año, por ser este seguimiento mucho más fácil de realizar de forma retrospectiva que el seguimiento a largo plazo.

Todas estas limitaciones traducen los puntos débiles de este trabajo y también son parte de los puntos fuertes de una extensa serie de pacientes con SCA-ACC en la práctica clínica diaria de un hospital universitario de la área metropolitana de una gran ciudad como es Barcelona. Creemos que este pragmatismo utilizado en las herramientas de nuestra serie permite su fácil extrapolación y aplicación a los grandes hospitales de las regiones metropolitanas de las grandes urbes españolas y posiblemente también europeas.

Conclusiones:

Una vez revisados los resultados obtenidos en los pacientes menores de 50 años con síndrome coronario agudo nuestro medio, consideramos demostrada la hipótesis **“los pacientes con síndrome coronario agudo asociado al consumo reciente de cocaína presentan un peor pronóstico hospitalario con mayor número de complicaciones hospitalarias y un peor pronóstico a largo plazo con mayor mortalidad y infarto de miocardio al seguimiento”**.

Con los resultados obtenidos en nuestros pacientes, hemos respondido adecuadamente a los diferentes objetivos que nos planteamos.

1 - Identificar la prevalencia del consumo cocaína de entre los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo.

La prevalencia de consumo de cocaína ha aumentado en los últimos 15 años hasta valores próximos al 18% de los pacientes menores de 50 años que consultan por síndrome coronario agudo. Los pacientes más jóvenes son los que presentan una mayor prevalencia de consumo de cocaína asociada al SCA.

La incidencia de síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína también ha aumentado hasta el 5-6% de los síndromes coronarios agudos en menores de 50 años.

2 - Analizar si el consumo crónico de cocaína puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular

El consumo de cocaína es un factor causal de daño miocárdico, sin poder demostrar que sea un factor de riesgo cardiovascular. No hemos observado un incremento de la enfermedad arterial coronaria en los pacientes consumidores crónicos de cocaína.

3 - Identificar si un infarto de miocardio asociado al consumo reciente de cocaína (SCA-ACC) es igual que uno sin consumo reciente de cocaína

Los pacientes con SCA-ACC tienen un comportamiento hospitalario diferente al resto de SCA. Los pacientes con consumo reciente de cocaína tienen una peor evolución hospitalaria, presentan un mayor número de complicaciones hospitalarias y una tendencia a una mayor mortalidad.

4 - Caracterizar si el tratamiento administrado al SCA-ACC es igual a los SCA sin consumo de cocaína.

El tratamiento administrado en los pacientes con SCA-ACC es diferente a los pacientes con SCA-NACC. En los pacientes con SCA-ACC se utilizan en menor proporción los fármacos betabloqueantes durante la fase aguda y también al alta. En contraste, en los SCA-ACC se utilizan en mayor medida los fármacos antagonistas del calcio y de stents metálicos en los procedimientos de intervencionismo coronario.

5 - Análisis del seguimiento a largo plazo del SCA-ACC.

Los pacientes con SCA-ACC tienen una peor evolución al seguimiento que los pacientes con SCA-NACC. Los pacientes con SCA-ACC tienen una mayor incidencia de trombosis del stent, una mayor mortalidad (global y especialmente de causa cardíaca) y tienen mayores eventos isquémicos, principalmente el infarto de miocardio.

Bibliografía

1. History of Cocaine. 2015. <http://www.historyofcocaine.net/> (10 December 2014)
2. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Cocaína: Abuso y adicción. Sci. Drug Abus. Addict. 2010.
<http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/cocaina-abuso-y-adiccion> (24 June 2015)
3. Toxicomanias OE de las D y. Informe Europeo sobre Drogas. Tendencias y novedades. 2015.
http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_239505_ES_TDAT15001ESN.pdf (30 June 2015)
4. Álvarez E, González J, Brime B, Llorens N, Ruiz A, Sendino R, Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanias (OEDT). Estadísticas 2013. 2013.
http://www.pnsd.mssi.gob.es/Categoria2/observa/pdf/3_Estadisticas_2013.pdf (23 June 2015)
5. Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA* 1996;**276**:1580–1588.
6. Barrio G, Molist G, la Fuente L de, Fernández F, Guitart A, Bravo MJ, Brugal MT. Mortality in a cohort of young primary cocaine users: controlling the

- effect of the riskiest drug-use behaviors. *Addict Behav* 2013;**38**:1601–1604.
7. Barrio G, Sánchez A, Mata M, Infante C, Llorens N, Ramírez V, Bravo MJ, Ruiz A, Domingo A, Ignacio R. Observatorio español sobre drogas informe 2007. 2007;
 8. Anta GB, Rodriguez Arenas MA, la Fuente de Hoz L de, Royuela Morales L. Emergency room admissions in cocaine users in Spanish hospitals: first evidences of acute complications related to crack use. Work Group for the Study of Emergencies from Psychostimulants. *Med Clin (Barc)* 1998;**111**:49–55.
 9. Sanjurjo E, Montori E, Nogué S, Sánchez M, Munné P. Urgencias por cocaína: un problema emergente. *Med Clin (Barc)* 2006;**126**:616–619.
 10. Sanjurjo E, Montori E, Nogue S, Sanchez M, Munne P. Cocaine abuse attended in the emergency department: an emerging pathology. *Med Clin (Barc)* 2006;**126**:616–619.
 11. Galicia M, Nogué S, Burillo-Putze G. Diez años de asistencias urgentes a consumidores de cocaína en España. *Med Clin (Barc)* 2014;**143**:322–326.
 12. Galicia Mi, Nogué S, Sanjurjo Ed, Miró Òs. Evolución de las consultas urgentes relacionadas con el consumo de cocaína durante el periodo 2002-2007. *Emergencias* 2008;**20**:385–390.
 13. Lange RA, Hillis LD, Goel P, Flaker GC. CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF COCAINE USE. *N Engl J Med* 2001;**345**:351–359.
 14. Egred M, Davis GK. Cocaine and the heart. *Postgrad Med J* 2005;**81**:568–571.
 15. Nestler EJ. The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect* 2005;**3**:4–10.
 16. Mackey S, Paulus M. Are there volumetric brain differences associated with the use of cocaine and amphetamine-type stimulants? *Neurosci Biobehav Rev* 2013;**37**:300–316.
 17. Weiss R. Abuso y Dependencia de drogas. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna* 24th ed. 2013. p. 155–161.
 18. Vroegop MP, Franssen EJ, Voort PHJ van der, Berg TNA van den, Langeweg RJ, Kramers C. The emergency care of cocaine intoxications. *Neth J Med* 2009;**67**:122–126.
 19. Mendelson JH, NK M. Cocaína y otras drogas comunes. *HARRISON'S*:

- PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. 18ª edición* 18 Edición. MCGRAW-HILL; 2012. p. 2733–2736.
20. Goel N, Pullman JM, Coco M. Cocaine and kidney injury: a kaleidoscope of pathology. *Clin Kidney J* 2014;**7**:513–517.
 21. Randall T. Cocaine, alcohol mix in body to form even longer lasting, more lethal drug. *JAMA* 1992;**267**:1043–1044.
 22. Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology* 2002;**26**:479–488.
 23. Kreek MJ, Zhou Y, Butelman ER, Levran O. Opiate and cocaine addiction: from bench to clinic and back to the bench. *Curr Opin Pharmacol* 2009;**9**:74–80.
 24. Tran H, Tan D, Marnejon TP. Cutaneous vasculopathy associated with levamisole-adulterated cocaine. *Clin Med Res* 2013;**11**:26–30.
 25. Delaney K, Hoffman RS. Pulmonary infarction associated with crack cocaine use in a previously healthy 23-year-old woman. *Am J Med* 1991;**91**:92–94.
 26. Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Snyder RW, Horton RP, Glamann DB, Lange RA, Hillis LD. Hemodynamic Effects of Intranasal Cocaine in Humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:90–93.
 27. Jacobsen TN, Grayburn PA, Snyder RW, Hansen J, Chavoshan B, Landau C, Lange RA, Hillis LD, Victor RG. Effects of intranasal cocaine on sympathetic nerve discharge in humans. *J Clin Invest* 1997;**99**:628–634.
 28. Mo W, Arruda JA, Dunea G, Singh AK. Cocaine-induced hypertension: role of the peripheral sympathetic system. *Pharmacol Res* 1999;**40**:139–145.
 29. Benzaquen BS, Cohen V, Eisenberg MJ. Effects of cocaine on the coronary arteries. *Am Heart J* 2001;**142**:402–410.
 30. Hale SL, Alker KJ, Rezkalla S, Figures G, Kloner RA. Adverse effects of cocaine on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow, and coronary artery diameter in an experimental model. *Am Heart J* 1989;**118**:927–933.
 31. Kuhn FE, Johnson MN, Gillis RA, Visner MS, Schaer GL. Effect of cocaine on the coronary circulation and systemic hemodynamics in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:1481–1491.
 32. Hayes SN, Moyer TP, Morley D, Bove AA. Intravenous cocaine causes

- epicardial coronary vasoconstriction in the intact dog. *Am Heart J* 1991;**121**:1639–1648.
33. Zimring HJ, Fitzgerald RL, Engler RL, Ito BR. Intracoronary versus intravenous effects of cocaine on coronary flow and ventricular function. *Circulation* 1994;**89**:1819–1828.
 34. Shannon RP, Manders WT, Shen YT. Role of blood doping in the coronary vasoconstrictor response to cocaine. *Circulation* 1995;**92**:96–105.
 35. Kuhn FE, Gillis RA, Virmani R, Visner MS, Schaer GL. Cocaine produces coronary artery vasoconstriction independent of an intact endothelium. *Chest* 1992;**102**:581–585.
 36. Egashira K, Pipers FS, Morgan JP. Effects of cocaine on epicardial coronary artery reactivity in miniature swine after endothelial injury and high cholesterol feeding. In vivo and in vitro analysis. *J Clin Invest* 1991;**88**:1307–1314.
 37. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy Jr CW, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, McBride W, Kim AS, Hillis LD. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;**321**:1557–1562.
 38. Flores ED, Lange RA, Cigarroa RG, Hillis LD. Effect of cocaine on coronary artery dimensions in atherosclerotic coronary artery disease: enhanced vasoconstriction at sites of significant stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:74–79.
 39. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med* 1994;**330**:454–459.
 40. Brogan WC, Lange RA, Glamann DB, Hillis LD. Recurrent coronary vasoconstriction caused by intranasal cocaine: possible role for metabolites. *Ann Intern Med* 1992;**116**:556–561.
 41. Afonso L, Mohammad T, Thatai D. Crack whips the heart: a review of the cardiovascular toxicity of cocaine. *Am J Cardiol* 2007;**100**:1040–1043.
 42. Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Ducros A, Marescaux C, Gény B. Ischaemic strokes with reversible vasoconstriction and without thunderclap headache: A variant of the reversible cerebral vasoconstriction syndrome?

- Cerebrovasc Dis* 2015;**39**:31–38.
43. Johnson B, Lamki L, Fang B, Barron B, Wagner L, Wells L, Kenny P, Overton D, Dhoother S, Abramson D, Chen R, Kramer L. Demonstration of dose-dependent global and regional cocaine-induced reductions in brain blood flow using a novel approach to quantitative single photon emission computerized tomography. *Neuropsychopharmacology* 1998;**18**:377–384.
 44. Goel N, Pullman JM, Coco M. Cocaine and kidney injury: A kaleidoscope of pathology. *Clin. Kidney J.* 2014. p. 513–517.
 45. Mégarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: Features and mechanisms. *Chem Biol Interact* 2013;**206**:444–451.
 46. Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2003;**56**:1001–1009.
 47. Mo W, Singh AK, Arruda JA, Dunea G. Role of nitric oxide in cocaine-induced acute hypertension. *Am J Hypertens* 1998;**11**:708–714.
 48. Eichhorn EJ, Demian SE, Alvarez LG, Willard JE, Molina S, Bartula LL, Prince MD, Inman LR, Grayburn PA, Myers SI. Cocaine-induced alterations in prostaglandin production in rabbit aorta. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:696–703.
 49. Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, Cabral C, Ware JA. Activation of human platelets by cocaine. *Circulation* 1993;**88**:876–883.
 50. Kugelmass AD, Shannon RP, Yeo EL, Ware JA. Intravenous cocaine induces platelet activation in the conscious dog. *Circulation* 1995;**91**:1336–1340.
 51. Moliterno DJ, Lange RA, Gerard RD, Willard JE, Lackner C, Hillis LD. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Am J Med* 1994;**96**:492–496.
 52. Siegel AJ, Sholar MB, Mendelson JH, Lukas SE, Kaufman MJ, Renshaw PF, McDonald JC, Lewandrowski KB, Apple FS, Stec JJ, Lipinska I, Tofler GH, Ridker PM. Cocaine-induced erythrocytosis and increase in von Willebrand factor: evidence for drug-related blood doping and prothrombotic effects. *Arch Intern Med* 1999;**159**:1925–1929.
 53. Rinder HM, Ault KA, Jatlow PI, Kosten TR, Smith BR. Platelet alpha-granule release in cocaine users. *Circulation* 1994;**90**:1162–1167.

54. Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J, Adnane J, Bontempo FA, Wagner WR. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart* 2000;**83**:688–695.
55. Lisse JR, Davis CP, Thurmond-Anderle M. Cocaine abuse and deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1989;**110**:571–572.
56. Collins CG, Seoighe D, Ireland A, Bouchier-Hayes D, McGrath F. Cocaine-associated lower limb ischemia. *Vascular* 2008;**16**:297–299.
57. Zhou W, Lin PH, Bush RL, Nguyen L, Lumsden AB. Acute arterial thrombosis associated with cocaine abuse. *J Vasc Surg* 2004;**40**:291–295.
58. Zamora-Quezada JC, Dinerman H, Stadecker MJ, Kelly JJ. Muscle and skin infarction after free-basing cocaine (crack). *Ann Intern Med* 1988;**108**:564–566.
59. Mochizuki Y, Zhang M, Golestaneh L, Thananart S, Coco M. Acute aortic thrombosis and renal infarction in acute cocaine intoxication: a case report and review of literature. *Clin Nephrol*; 2003;**60**:130–133.
60. Langner RO, Bement CL, Perry LE. Arteriosclerotic toxicity of cocaine. *NIDA Res Monogr* 1988;**88**:325–336.
61. Kolodgie F, Wilson P, Cornhill J, Herderick E, Mergner W, Virmani R. Increased prevalence of aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits administered intravenous cocaine: the role of vascular endothelium. *Toxicol Pathol* 1993;**21**:425–425.
62. Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, Herderick EE, Smialek J. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol*; 1991;**17**:1553–1560.
63. Tardiff K, Gross E, Wu J, Stajic M, Millman R. Analysis of cocaine-positive fatalities. *J Forensic Sci* 1989;**34**:53–63.
64. Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. *Am J Cardiol* 1990;**65**:303–308.
65. Wilson LD. Rapid progression of coronary artery disease in the setting of chronic cocaine abuse. *J Emerg Med* 1998;**16**:631–634.
66. 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.
67. Bamberg F, Schlett CL, Truong QA, Rogers IS, Koenig W, Nagurney JT, Seneviratne S, Lehman SJ, Cury RC, Abbara S, Butler J, Lee H, Brady TJ, Hoffmann U. Presence and extent of coronary artery disease by cardiac computed tomography and risk for acute coronary syndrome in cocaine users among patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2009;**103**:620–625.
68. Lai S, Lai H, Meng Q, Tong W, Vlahov D, Celentano D, Strathdee S, Nelson K, Fishman E, Lima J. Effect of cocaine use on coronary calcium among black adults in Baltimore, Maryland. *Am J Cardiol* 2002;**90**:326–328.
69. Pletcher MJ, Kiefe CI, Sidney S, Carr JJ, Lewis CE, Hulley SB. Cocaine and coronary calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am Heart J* 2005;**150**:921–926.
70. Wilson LD, Jeromin J, Garvey L, Dorbandt A. Cocaine, ethanol, and cocaethylene cardiotoxicity in an animal model of cocaine and ethanol abuse. *Acad Emerg Med* 2001;**8**:211–222.
71. Parikh P, Nikolaidis LA, Stolarski C, Shen Y-T, Shannon RP. Chronic Exposure to Cocaine Binging Predisposes to an Accelerated Course of Dilated Cardiomyopathy in Conscious Dogs following Rapid Ventricular Pacing. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;**315**:1013–1019.
72. Besse S, Assayag P, Latour C, Janmot C, Robert V, Delcayre C, Nahas G, Swynghedauw B. Molecular characteristics of cocaine-induced cardiomyopathy in rats. *Eur J Pharmacol* 1997;**338**:123–129.
73. Peng SK, French WJ, Pelikan PC. Direct cocaine cardiotoxicity demonstrated by endomyocardial biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1989;**113**:842–845.
74. Bigi MAB, Aslani A, Mehrpour M. Effect of chronic cocaine abuse on the elastic properties of aorta. *Echocardiography* 2008;**25**:308–311.
75. Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD. Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation* 2002;**105**:1592–1595.
76. Dean JH, Woznicki EM, O’Gara P, Montgomery DG, Trimarchi S, Myrmet T, Pyeritz RE, Harris KM, Suzuki T, Braverman AC, Hughes GC, Kline-Rogers E, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA, Bossone E. Cocaine-related aortic

- dissection: lessons from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Am J Med* 2014;**127**:878–885.
77. Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, Thiene G, Basso C. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain. *Eur Heart J* 2010;**31**:318–329.
78. Morentin B, Audicana C. Population-based study of out-of-hospital sudden cardiovascular death: incidence and causes of death in middle-aged adults. *Rev esp Cardiol* 2011;**64**:28–34.
79. Daniel WC, Pirwitz MJ, Horton RP, Landau C, Glamann DB, Snyder RW, Willard JE, Wells PJ, Hillis LD, Lange RA. Electrophysiologic effects of intranasal cocaine. *Am J Cardiol* 1995;**76**:398–400.
80. Bauman JL, DiDomenico RJ. Cocaine-induced channelopathies: emerging evidence on the multiple mechanisms of sudden death. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;**7**:195–202.
81. Chen J, Naseem RH, Obel O, Joglar JA. Habitual cocaine use is associated with high defibrillation threshold during ICD implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:722–725.
82. Hsue PY, McManus D, Selby V, Ren X, Pillutla P, Younes N, Goldschlager N, Waters DD. Cardiac arrest in patients who smoke crack cocaine. *Am J Cardiol* 2007;**99**:822–824.
83. Wiener RS, Lockhart JT, Schwartz RG. Dilated cardiomyopathy and cocaine abuse. Report of two cases. *Am J Med* 1986;**81**:699–701.
84. Bertolet BD, Freund G, Perchalski DL, Pepine CJ, Martin CA, Williams CM. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. *Clin Cardiol* 1990;**13**:323–328.
85. Maceira AM, Ripoll C, Cosin-Sales J, Igual B, Gavilan M, Salazar J, Belloch V, Pennell DJ. Long term effects of cocaine on the heart assessed by cardiovascular magnetic resonance at 3T. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;**16**:26.
86. Aquaro GD, Gabutti A, Meini M, Prontera C, Pasanisi E, Passino C, Emdin M, Lombardi M. Silent myocardial damage in cocaine addicts. *Heart* 2011;**97**:2056–2062.
87. Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due

- to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006;**101**:1771–1777.
88. Konzen JP, Levine SR, Garcia JH. Vasospasm and thrombus formation as possible mechanisms of stroke related to alkaloidal cocaine. *Stroke* 1995;**26**:1114–1118.
89. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology* 1998;**9**:596–600.
90. Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, la Fuente L de, Bravo MJ. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2014;**142**:1–13.
91. Agrawal PR, Scarabelli TM, Saravolatz L, Kini A, Jalota A, Chen-Scarabelli C, Fuster V, Halperin JL. Current Strategies in the Evaluation and Management of Cocaine-Induced Chest Pain. *Cardiol Rev* 2015;**23**:1.
92. Galicia M, Nogué S, Burillo-Putze G. [Ten years of emergency attendances for cocaine-users in Spain]. *Med clínica* 2014;**143**:322–326.
93. Miró ÒS, Galicia MI, Sánchez MI, Nogué SA. Factores que determinan la reconsulta a urgencias tras una atención urgente por consumo de cocaína. *Emergencias* 2010;**22**:408–414.
94. Bishop CR, Dargan PI, Greene SL, Garnham F, Wood DM. Emergency department presentations with suspected acute coronary syndrome--frequency of self-reported cocaine use. *Eur J Emerg Med* 2010;**17**:164–166.
95. Bosch X, Loma-Osorio P, Guasch E, Nogue S, Ortiz JT, Sanchez M. Prevalence, clinical characteristics and risk of myocardial infarction in patients with cocaine-related chest pain. *Rev Esp Cardiol* 2010;**63**:1028–1034.
96. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, Feldman JA, Fish SS, Dyer S, Wax P. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med* 1994;**1**:330–339.
97. Wood DM, Hill D, Gunasekera A, Greene SL, Jones AL, Dargan PI. Is cocaine use recognised as a risk factor for acute coronary syndrome by doctors in the UK? *Postgrad Med J* 2007;**83**:325–328.
98. Fendrich M, Johnson TP, Sudman S, Wislar JS, Spiehler V. Validity of drug use reporting in a high-risk community sample: a comparison of cocaine and

- heroin survey reports with hair tests. *Am J Epidemiol* 1999;**149**:955–962.
99. Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991;**115**:277–282.
100. Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli C V, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;**135**:245–252.
101. Weber JE, Shofer FS, Larkin GL, Kalaria AS, Hollander JE. Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. *N Engl J Med* 2003;**348**:510–517.
102. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation* 2010;**122**:2558–2569.
103. Kontos MC, Schmidt KL, Nicholson CS, Ornato JP, Jesse RL, Tatum JL. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi in patients with cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med* 1999;**33**:639–645.
104. Walsh K, Chang AM, Perrone J, McCusker C, Shofer F, Collin M, Litt H, Hollander J. Coronary computerized tomography angiography for rapid discharge of low-risk patients with cocaine-associated chest pain. *J Med Toxicol* 2009;**5**:111–119.
105. Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med* 2000;**7**:873–877.
106. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med* 1992;**10**:169–177.
107. Coleman DL, Ross TF, Naughton JL. Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West J Med* 1982;**136**:444–446.
108. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999;**99**:2737–2741.
109. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011;**377**:732–740.
110. Gili, Miguel; Ramirez, Gloria; Bejar, Luis; Lopez, Julio; Franco, Dolores; Sala, J,

- Gili M, Ramírez G, Béjar L, López J, Franco D, Sala J. Trastornos por cocaína e infarto agudo de miocardio, prolongación de estancias y exceso de costes hospitalarios. *Rev Esp Cardiol* 2014;**67**:545–551.
111. Hollander JE, Burstein JL, Hoffman RS, Shih RD, Wilson LD. Cocaine-associated myocardial infarction. Clinical safety of thrombolytic therapy. Cocaine Associated Myocardial Infarction (CAMI) Study Group. *Chest* 1995;**107**:1237–1241.
112. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, Feldman JA, Fish SS, DiSano MJ, Schumb DA, Dyer S. Cocaine-associated chest pain: one-year follow-up. *Acad Emerg Med* 1995;**2**:179–184.
113. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;**361**:13–20.
114. Figueras J, Heras M, Baigorri F, Elosua R, Ferreira I, Santalo M. III Catalan registry of ST elevation acute myocardial infarction. Comparison with former Catalan registries I and II from Catalonia, Spain. *Med Clin (Barc)* 2009;**133**:694–701.
115. Werf F Van de, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, (CPG) ESCC for PG, Vahanian A, Camm J, Caterina R De, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;**29**:2909–2945.
116. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;**95**:100–101.
117. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of Transferring ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients for Percutaneous Coronary Intervention Compared With Administration of Onsite Fibrinolytic Declines as Delays

- Increase. *Circulation* 2011;**124**:2512–2521.
118. Bosch X, Curós A, Argimon JM, Faixedas M, Figueras J, Xavier Jiménez Fàbrega F, Masià R, Mauri J, Tresserras R. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en Cataluña. *Rev Esp Cardiol Supl* 2011;**11**:51–60.
119. Carrillo X, Curós A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J* 2011;**32**:1244–1250.
120. Guardia Serecigni J, Jiménez-Arriero A, Pascual P, Flórez G, Contel M. Alcoholismo. Guías Clínicas Basadas en la Evidencia Científica. *Socidrogalcohol* 2007;**2**:150.
121. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Infarction JETF for the R of M. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2525–2538.
122. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Infarction JETF for the UD of M, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;**126**:2020–2035.
123. BARI Investigators. The BARI Protocol Protocol for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Circulation* 1991;**84**:V1–V27.
124. Kidwell DA, Blanco MA, Smith FP. Cocaine detection in a university population by hair analysis and skin swab testing. *Forensic Sci Int* 1997;**84**:75–86.
125. Esteban MR, Montero SM, Sánchez JJ a, Hernández HP, Pérez JJG, Afonso JH, Pérez DCR, Díaz BB, León AC de. Acute coronary syndrome in the young: clinical characteristics, risk factors and prognosis. *Open Cardiovasc Med J* 2014;**8**:61–67.
126. Mena G, Giraudon I, Álvarez E, Corkery JM, Matias J, Grasaasen K, Llorens N, Griffiths P, Vicente J. Cocaine-related health emergencies in Europe: a review of sources of information, trends and implications for service development. *Eur Addict Res* 2013;**19**:74–81.
127. Braun BL, Murray D, Hannan P, Sidney S, Le C. Cocaine use and

- characteristics of young adult users from 1987 to 1992: the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Am J Public Health* 1996;**86**:1736–1741.
128. Alvarez E, Brime B, Gonzalez J, Llorens N, Ruiz A, Sendino R, Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanias (OEDT). Informe 2013. 2013. http://www.pnsd.mssi.gob.es/Categoria2/observa/pdf/2_Informe_2013.pdf (23 June 2015)
129. Ferreira-gonzalez I. La Epidemiologia de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2014;**67**:139–144.
130. Patel AD, Sola S, Caneer P, Cheema FA, Gupta D, Helmy T, Khan B V. Cocaine use in an urban medical population and the development of angiographically significant coronary artery disease. *Prev Cardiol* 2006;**9**:144–147.
131. Mohamad T, Niraj A, Farah J, Obideen M, Badheka A, Kondur A, Thatai D, Afonso L. Spectrum of electrocardiographic and angiographic coronary artery disease findings in patients with cocaine-associated myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2009;**20**:332–336.
132. Kontos MC, Jesse RL, Tatum JL, Ornato JP. Coronary angiographic findings in patients with cocaine-associated chest pain. *J Emerg Med* 2003;**24**:9–13.
133. Ebersberger U, Sudarski S, Schoepf UJ, Bamberg F, Tricarico F, Apfaltrer P, Blanke P, Schindler A, Makowski MR, Headden GF, Leber AW, Hoffmann E, Vliegenthart R. Atherosclerotic plaque burden in cocaine users with acute chest pain: analysis by coronary computed tomography angiography. *Atherosclerosis* 2013;**229**:443–448.
134. Shitole SG, Kayo N, Srinivas V, Alapati V, Nordin C, Southern W, Christia P, Faillace RT, Scheuer J, Kizer JR. Clinical Profile, Acute Care, and Middle-Term Outcomes of Cocaine-Associated ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in an Inner-City Community. *Am J Cardiol* 2016;**117**:1224–1230.
135. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;**27**:789–795.
136. Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode Jr HC. Cocaine-associated myocardial infarction. Mortality and complications. Cocaine-Associated Myocardial Infarction Study Group. *Arch Intern Med*

- 1995;**155**:1081–1086.
137. Carrillo X, Fernandez-Nofrerias E, Rodriguez-Leor O, Bayes-Genis A. Is Cocaine-associated Acute Myocardial Infarction the Same as Myocardial Infarction Associated With Recent Cocaine Consumption? *Rev Esp Cardiol* 2014;**67**:964–965.
138. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, Belder M De, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinčeva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Miličić D, Morais J, Noč M, Opolski G, Ostojić M, Radovanović D, Servi S De, Stenestrand U, Studenčan M, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: Description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;**31**:943–957.
139. Windecker S, Hernandez-Antolin RA, Stefanini GG, Wijns W, Zamorano JL. Management of ST-elevation myocardial infarction according to European and American guidelines. *EuroIntervention* 2014;**10 T**:T23–T31.
140. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C, Cardiologia G de T sobre BB de la SE de. Expert Consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Rev Esp Cardiol* 2005;**58**:65–90.
141. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, Bedotto JB, Danziger RS, Hillis LD. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med* 1990;**112**:897–903.
142. McCord J, Jneid H, Hollander JE, Lemos JA de, Cercek B, Hsue P, Gibler WB, Ohman EM, Drew B, Philippides G, Newby LK, Cardiology AHAACCC of the C on C. 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.
143. Bhangoo P, Parfitt A, Wu T. Best evidence topic report. Cocaine induced myocardial ischaemia: nitrates versus benzodiazepines. *Emerg Med J* 2006;**23**:568–569.
144. Ibrahim M, Maselli DJ, Hasan R, Hamilton A. Safety of beta-blockers in the

- acute management of cocaine-associated chest pain. *Am J Emerg Med* 2013;**31**:613–616.
145. Fanari Z, Kennedy KK, Lim MJ, Laddu AA, Stolker JM. Comparison of in-hospital outcomes for beta-blocker use versus non-beta blocker use in patients presenting with cocaine-associated chest pain. *Am J Cardiol* 2014;**113**:1802–1806.
146. Dattilo PB, Hailpern SM, Fearon K, Sohal D, Nordin C. Beta-blockers are associated with reduced risk of myocardial infarction after cocaine use. *Ann Emerg Med* 2008;**51**:117–125.
147. Carrillo X, Fernandez-Nofrerias E, Rodriguez-Leor O, Oliveras T, Serra J, Mauri J, Curos A, Rueda F, García-García C, Tresserras R, Rosas A, Faixedas MT, Bayes-Genis A. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centres: in situ fibrinolysis vs. percutaneous coronary intervention transfer. *Eur Heart J* 2016;**37**:1034–1040.
148. Brodie BR. Aspiration thrombectomy with primary PCI for STEMI: review of the data and current guidelines. *J Invasive Cardiol* 2010;**22**:2B–5B.
149. Rusovici A, Varkey S, Saeed Q, Klapholz M, Haider B, Kaluski E. Cocaine-induced coronary thrombosis: what is the optimal treatment strategy. *Cardiovasc Revasc Med* 2011;**12**:133.e1-133.e6.
150. Makaryus JN, Volfson A, Azer V, Bogachuk E, Lee A. Acute stent thrombosis in the setting of cocaine abuse following percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol* 2009;**22**:77–82.
151. Karlsson G, Rehman J, Kalaria V, Breall JA. Increased incidence of stent thrombosis in patients with cocaine use. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;**69**:955–958.
152. McKee SA, Applegate RJ, Hoyle JR, Sacrinty MT, Kutcher MA, Sane DC. Cocaine use is associated with an increased risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2007;**154**:159–164.
153. la Torre-Hernández JM de, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, Lozano I, Vazquez JM, Botas J, Perez de Prado A, Hernández JM, Sanchis J, Ruiz Nodar JM, Gomez-Jaume A, Larman M, Diarte JA, Rodríguez-Collado J, Rumoroso JR, Lopez-Minguez JR, Mauri J, ESTROFA Study Group.

- Drug-Eluting Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:986–990.
154. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, Bonizzoni E, Carlino M, Gerckens U, Godino C, Melzi G, Michev I, Montorfano M, Sangiorgi GM, Qasim A, Chieffo A, Briguori C, Grube E. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;**116**:745–754.
155. Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del Blanco B, Marti G, Cascant P, Martin-Yuste V, Brugaletta S, Sabate M, Alfonso F, Capote ML, La Torre JM De, Ruiz-Lera M, Sanmiguel D, Cardenas M, Pujol B, Baz JA, Iniguez A, Trillo R, Gonzalez-Bejar O, Casanova J, Sanchez-Gila J, Garcia-Dorado D. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2010;**122**:1017–1025.
156. Ferreira-González I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, García-Del Blanco B, Martí G, Cascant P, Masotti-Centol M, Carrillo X, Mauri J, Batalla N, Larrousse E, Martín E, Serra A, Rumoroso JR, Ruiz-Salmerón R, la Torre JM de, Cequier A, Gómez-Hospital J a, Alfonso F, Martín-Yuste V, Sabatè M, García-Dorado D, Ferreira-Gonzalez I, Garcia-Del Blanco B, Marti G, Martin E, Ruiz-Salmeron R, Gomez-Hospital JA, Martin-Yuste V, et al. Double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: risk associated with discontinuation within the first year. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1333–1339.
157. Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Cheong SS, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Stent thrombosis, clinical events, and influence of prolonged clopidogrel use after placement of drug-eluting stent data from an observational cohort study of drug-eluting versus bare-metal stents. *JACC Cardiovascular Inter* 2008;**1**:494–503.
158. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Bottcher M, Lassen JF, Krussel LR, Rasmussen K, Hansen KN, Pedersen L, Johnsen SP, Soerensen HT, Thuesen L. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:463–470.
159. Lagerqvist B, Carlsson J, Frobert O, Lindback J, Schersten F, Stenestrand U,

- James SK, Group SCA and ARS. Stent thrombosis in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Circ Interv* 2009;**2**:401–408.
160. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Jiménez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tsepili M, Heijer P den, Bethencourt A, Vazquez N, Es GA van, Backx B, Valgimigli M, Serruys PW. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet* 2016;**387**:357–366.
161. Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, Carratala-Munuera C, Cea-Calvo L, Bertomeu-Gonzalez V, Seoane-Pillado T, Rosado LE. Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre España y Estados Unidos: 1990-2006. *Rev Española Cardiol* 2012;**65**:1079–1085.
162. Chibungu A, Gundareddy V, Wright SM, Nwabuo C, Bollampally P, Landis R, Eid SM. Management of Cocaine-Induced Myocardial Infarction: 4-Year Experience at an Urban Medical Center. *South Med J* 2016;**109**:185–190.

Anexo:

Artículo publicado en 2011 en la revista *European Heart Journal* de los primeros resultados intrahospitalarios obtenidos hasta el año 2008.

European Heart Journal Advance Access published January 24, 2011



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehq504

CLINICAL PAPER

Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes

Xavier Carrillo¹, Antoni Curós¹, Robert Muga^{2,3}, Jordi Serra¹, Arantza Sanvisens², and Antoni Bayes-Genis^{1,3*}

¹Cardiology Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n 08916 Badalona, Spain; ²Internal Medicine Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; and ³Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Received 24 September 2010; revised 28 November 2010; accepted 14 December 2010

Aims

The use of cocaine as a recreational drug has increased in recent years. The aims of this study were to analyse the prevalence and in-hospital evolution of acute coronary syndrome (ACS) associated with cocaine consumption (ACS-ACC).

Methods and results

Prospective analysis of ACS patients admitted to a coronary care unit from January 2001 to December 2008. During the study period, 2752 patients were admitted for ACS, and among these 479 were ≤ 50 years of age. Fifty-six (11.7%) patients had a medical history of cocaine use with an increase in prevalence from 6.8% in 2001 to 21.7% in 2008 ($P = 0.035$). Among patients younger than 30 years of age, 25% admitted to being users compared with 5.5% of those aged 45–50 years ($P = 0.007$). Similarly, the prevalence of positive urine tests for cocaine was four times higher in the younger patients (18.2 vs. 4.1%, $P = 0.035$). Acute coronary syndrome associated with cocaine consumption patients ($n = 24$; those who had a positive urine test for cocaine or who admitted to being users upon admission) had larger myocardial infarcts as indicated by troponin I levels (52.9 vs. 23.4 ng/mL, $P < 0.001$), lower the left ventricular ejection fraction (44.5 vs. 52.2%, $P = 0.049$), and increased in-hospital mortality (8.3 vs. 0.8%, $P = 0.030$).

Conclusions

The association between cocaine use and ACS has increased significantly over the past few years. Young adults with ACS-ACC that require admission to the coronary care unit have greater myocardial damage and more frequent complications.

Keywords

Cocaine • Acute coronary syndrome • Young

Introduction

The use of cocaine as a recreational drug is growing around the world, with 13 million Europeans estimated to have used cocaine at some point in their lives, representing 3.9% of adults between the ages of 15 and 64. The highest prevalence of cocaine use in Europe is found in Spain (8.3%), with an annual incidence of 3.1%.¹ A parallel increase in medical complications associated with cocaine use has been observed. The number of treatments initiated for addiction in 2007 was 61 000 in Europe,¹ and the number of emergency room visits caused by cocaine use represented between 12 and 41 cases for every 100 000 emergencies, of which between 6.7 and 25% were for cardiovascular complications.^{2,3} Cocaine causes more cardiovascular complications than any other illegal drug.⁴

Both acute and chronic cocaine use may cause arterial hypertension, aortic dissection, arrhythmias, acute pulmonary oedema, cardiomyopathy, and sudden death.^{5,6} The association between acute coronary syndrome (ACS) and cocaine consumption was first described by Coleman *et al.*⁷ in the early 1980s and later by Mittleman *et al.*⁸ in a large series. Cocaine use causes coronary vasospasm through a direct effect on the α -adrenergic receptors⁹ and increases thrombogenicity through procoagulant factors released by platelets and endothelial cells, with the development of intracoronary thrombosis.¹⁰ Increased coronary artery disease (CAD) burden has been reported in chronic cocaine users both by autopsy and angiography.^{11–13}

This study aimed to evaluate the prevalence and in-hospital evolution of ACS associated with cocaine consumption (ACS-ACC) in

* Corresponding author. Tel: +34 934978915, Fax: +34 934978939, Email: abayesgenis@gmail.com

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2011. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

young adults at a university hospital in Barcelona metro area between 2001 and 2008.

Patients and methods

We carried out a transversal study at the coronary care unit (CCU) of a university hospital in the northern metropolitan area of Barcelona that provides health coverage to ~800 000 inhabitants. The study population included consecutive ACS patients aged ≤50 years who were admitted to the CCU between 1 January 2001 and 31 December 2008. The CCU admission protocol for ACS patients under the age of 50 included a questionnaire about cocaine use and frequency of use as well as a urine test for cocaine within 48–72 h of admission. This study complies with the Helsinki Declaration, was evaluated by the local Ethics Committee, and all patients provided consent to participate.

Clinical variables, sociodemographic characteristics, medical history, and cardiovascular risk factors were recorded, as well as the evolution and development of complications during hospital stay. Mortality was defined as death of any cause occurring during hospital admission.

A urine test for cocaine was performed qualitatively using immunoenzyme analysis (Dimension Flex[®] Reagent Cartridge; Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Frimley, Camberley, UK). The extent of infarct was assessed by the peak of MB fraction of creatine phosphokinase (CPK-MB) and troponin I. Significant coronary disease was considered when stenosis was equal to or >70% in the right and left major coronary arteries and 50% in the left main coronary artery. The left ventricular ejection fraction was assessed by transthoracic echocardiography (Simpson biplane method) during hospital stay.

Definitions

Acute coronary syndrome was defined as a set of symptoms and clinical signs consistent with myocardial ischaemia with compatible electrocardiographic changes and/or an elevation of markers of myocardial damage.^{14,15}

According to patient's medical history, cocaine use was classified into four levels:

- non-users, those who had never used cocaine;

- former users, those who reported to having used cocaine in the past, independent of the route of administration, but who were not current users in the month previous to hospitalization;
- occasional users, those who, despite admitting cocaine use upon admission, did not use it on a daily or weekly basis; and,
- current users, those who admitted daily use of cocaine, independent of the dose and route of administration.

For the objectives of this study, patients were also classified into the following two groups:

- acute coronary syndrome associated with cocaine consumption (ACS-ACC): those who had a positive cocaine urine test or who admitted to being current users upon admission.
- acute coronary syndrome not associated with cocaine consumption (ACS-NACC): patients who had a negative urine test for cocaine and who said they were non-users, former users, or occasional users.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by selecting index cases and excluding readmissions during the study period. Continuous variables were presented as a mean ± standard deviation or median and inter-quartile range (IQR), and categorical variables were presented as percentages. Differences between ACS-ACC and ACS-NACC were examined with Student's t-test for continuous variables and χ^2 test for dichotomous variables, using Fisher's exact test when needed. Logarithmic transformations were used for quantitative variables with non-normal distribution. The statistical software package SPSS version 15 was used for analyses (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). A P-value of <0.05 was considered significant.

Results

During the study period, 3970 patients were admitted to the CCU, of which 2752 were admitted for ACS. Among these patients, 479 were ≤50 years of age (17.4%), and a cocaine urine test was obtained in 403 patients (84.1%) (Figure 1). The prevalence of

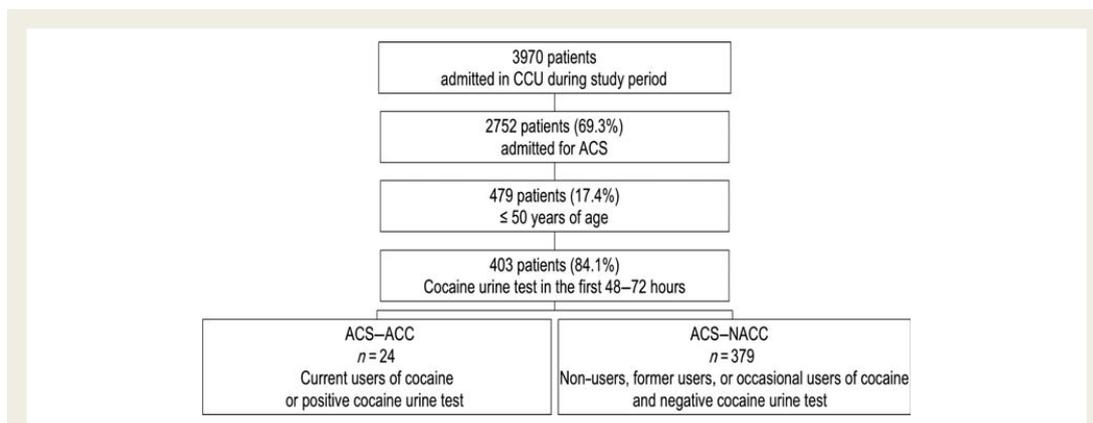


Figure 1 Patients admitted to the coronary care unit between 1 January 2001 and 31 December 2008. ACS-ACC, acute coronary syndrome associated with cocaine consumption; ACS-NACC, acute coronary syndrome not associated with cocaine consumption.

Downloaded from eurheartj.oxfordjournals.org by guest on January 26, 2011

ACS in patients aged ≤ 50 years upon admission remained stable throughout the study period. The clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. The main diagnosis was Q-wave acute myocardial infarction (AMI) in 58.9% of the cases. Infarct location was anterolateral in 45.5% of cases, inferoposterior in 45.3% of cases, and undetermined in 9.2% of cases.

Complications during the patients' stay in the CCU included sustained ventricular tachycardia in 28 (5.8%) patients, ventricular fibrillation in 34 (7.1%) patients, atrial fibrillation in 12 (2.5%) patients, complete atrioventricular block in 6 (1.3%) patients, acute ventricular conduction block in 6 (1.3%) patients, and pericarditis in 11 (2.3%) patients. We also identified 87.8% of patients as being Killip-Kimball class I, 5.1% class II, 3.6% class III, and 3.4% class IV.

Table 1 Characteristics of patients aged ≤ 50 years and hospitalized for acute coronary syndrome ($n = 479$ patients)

Age (years), mean \pm SD	43.8 \pm 5.3
Men	406 (84.8)
Medical background	
Tobacco use	
Former smoker	73 (15.2)
Current smoker	337 (70.4)
Non-smoker	69 (14.4)
Arterial hypertension	140 (29.2)
Dyslipidaemia	272 (56.8)
Diabetes mellitus	64 (13.4)
Peripheral vascular disease	24 (5.0)
Ischaemic heart disease	
Angina	92 (19.2)
Myocardial infarction	58 (12.1)
Previous revascularization procedures	22 (4.6)
Characteristics of ACS	
Diagnosis of ACS	
Unstable angina	68 (14.2)
Non-Q-wave AMI	129 (26.9)
Q-wave AMI	282 (58.9)
CPK-MB (ng/mL), median (IQR)	130 (40.7–276.7)
Troponin I (ng/mL), median (IQR)	22.9 (8.1–52.9)
Cocaine consumption	
According to patient's medical history	
Former user	20 (4.2)
Occasional user	21 (4.4)
Current user	15 (3.1)
Non-user	423 (88.3)
Positive cocaine urine test ($n = 403$)	21 (5.2)

Data are given as number of patients (%) unless otherwise noted. ACS, acute coronary syndrome; AMI, acute myocardial infarction; CPK, creatine phosphokinase; CPK-MB, MB fraction of creatine phosphokinase; IQR, inter-quartile range.

Prevalence of cocaine use

Fifty-six (11.7%) patients had a medical history of cocaine use, and 21 (5.2%) had a positive urine test for cocaine on admission. Figure 2 shows the annual distribution. The number of patients admitting cocaine consumption increased from 6.8% in 2001 to 21.7% in 2008 ($P = 0.035$), and the number of positive cocaine urine tests also increased, from 2.9 to 4.9%, but the difference was not significant. Figure 3 shows the age-adjusted prevalence of cocaine consumption, with 25% of patients younger than 30 years of age admitting to being users compared with 5.5% of those aged 45–50 years ($P = 0.007$). Similarly, the prevalence of positive cocaine urine tests was four times higher in the younger patient group (18.2 vs. 4.1%, $P = 0.035$).

Cocaine consumption based on the patients' medical history identified 15 (3.1%) current users, 21 (4.4%) occasional users, and 20 (4.2%) former users (Table 1). A positive cocaine urine test in those admitting cocaine use was found in 73% of current users, 24% of occasional users, and none of former users. Remarkably, four patients who did not admit cocaine use upon interrogation had a positive urine test.

Acute coronary syndrome associated with cocaine consumption vs. acute coronary syndrome not associated with cocaine consumption

The combined variable of cocaine use based on the medical history and a positive cocaine urine test identified 24 cases (6%) with ACS-ACC. Table 2 shows a comparative analysis between ACS-ACC and ACS-NACC. No significant demographic differences were found between groups except for a lower proportion of arterial hypertension ($P = 0.041$) and more cigarette smoking ($P = 0.003$) among ACS-ACC patients. With regards to clinical manifestations or the location of ACS a tendency towards a greater proportion of Q-wave AMI was found in patients with ACS-ACC ($P = 0.062$). Markers of myocardial damage were higher ($P = 0.038$ and $P < 0.001$ for CPK-MB and troponin I, respectively) and the left ventricular ejection fraction was lower ($P = 0.049$) in patients with ACS-ACC compared with ACS-NACC patients. A comparative analysis of CAD severity showed a tendency for greater multivessel disease in ACS-ACC (59.7 vs. 38.5%, $P = 0.096$; Table 2). Only two patients in the ACS-ACC group were classified as having coronary vasospasm (defined as normal coronary arteries on angiography in the context of ACS and cocaine use), and no coronary dissections were identified in this cohort.

During the acute phase, ACS-ACC patients received less beta-blockers (25 vs. 76.5%, $P < 0.001$), more calcium channel blockers (29.2 vs. 10.3%, $P = 0.012$), and more dobutamine (16.7 vs. 5.3%, $P = 0.046$). No significant differences were found between the two groups in terms of other treatments administered. Of the 255 patients with ACS and ST segment elevation, 187 (73.3%) underwent reperfusion therapy. Acute coronary syndrome associated with cocaine consumption and ACS-NACC patients were equally reperfused (66.7 vs. 73.9%, $P = 0.471$). No significant differences were found between groups in terms of the revascularization procedure (thrombolysis 38.1% in ACS-ACC vs. 38.0% in

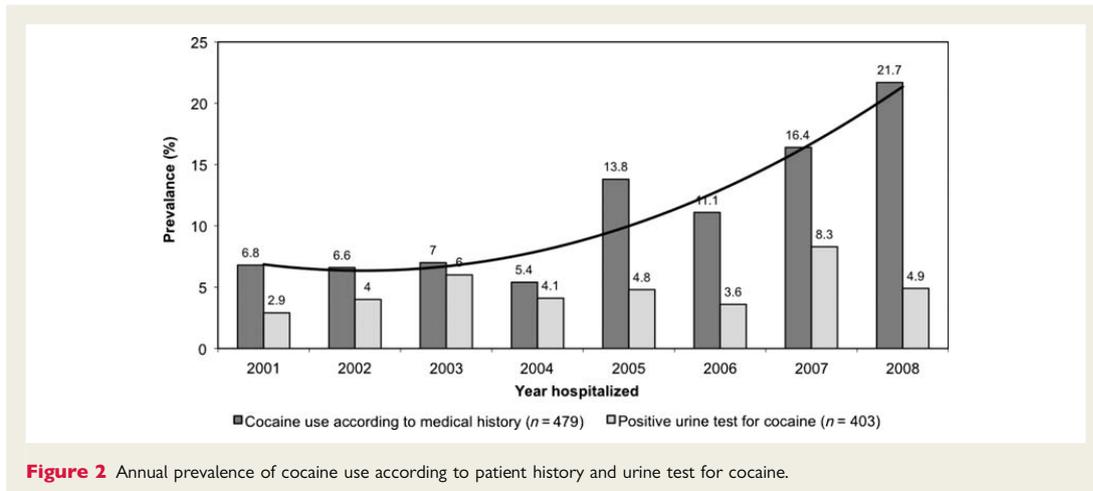


Figure 2 Annual prevalence of cocaine use according to patient history and urine test for cocaine.

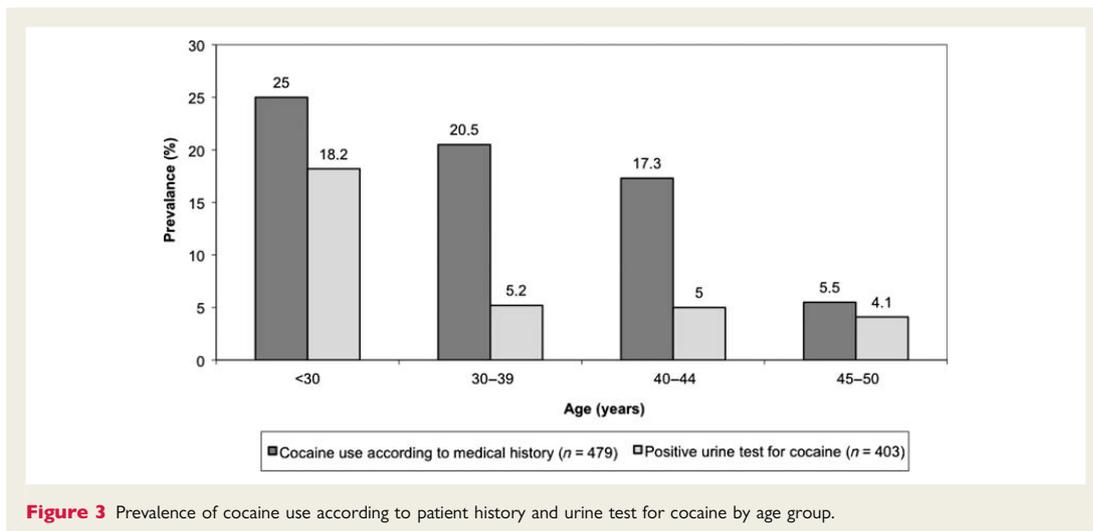


Figure 3 Prevalence of cocaine use according to patient history and urine test for cocaine by age group.

ACS-NACC, $P = 0.996$; and primary coronary intervention 35.9 vs. 28.6%, $P = 0.501$, respectively). The interval from symptoms onset to revascularization was 200 min (112.5–338.25) in the ACS-ACC group and 165 min (120–274.5) in the ACS-NACC group ($P = 0.328$).

The ACS-ACC patients had sustained ventricular tachycardia (20.8 vs. 5.0%, $P = 0.01$) and second degree atrioventricular block (12.5 vs. 0.3%, $P = 0.001$) more often than ACS-NACC patients. With respect to the development of heart failure during hospitalization, we observed a trend towards a higher percentage of Killip-Kimball class III–IV patients among those with ACS-ACC (17.4 vs. 5.8%, $P = 0.053$). No differences were found between groups for ventricular fibrillation, atrial fibrillation, complete atrioventricular block, post-infarct angina, reinfarction, and need for

coronary artery bypass graft. The ACS-ACC patients had 10-fold higher inhospital mortality (8.3 vs. 0.8%, $P = 0.030$).

Discussion

The main two findings of this study are the identification of a steady increase in cocaine consumption among young patients with ACS and the adverse prognosis of these patients compared with patients with ACS-NACC.

Prevalence of cocaine consumption

Cocaine consumption in our cohort of patients hospitalized for ACS markedly increased from 6.8% in 2001 to 21.7% in 2008, which is probably a mirror of the general population. Indeed,

Table 2 Differential characteristics between patients with acute coronary syndrome associated with cocaine consumption (current users or positive urine test for cocaine) and acute coronary syndrome not associated with cocaine consumption (n = 403)

	ACS-ACC (n = 24)	ACS-NACC (n = 379)	P-value
Men	21 (87.5)	326 (86)	0.838
Age (years), mean ± SD	42 ± 6.4	43.3 ± 5.2	0.359
Medical history			
Tobacco use			
Former smoker/non-smoker	0 (0)	104 (29.4)	0.003
Current smoker	24 (100)	275 (72.6)	
Arterial hypertension	2 (8.3)	103 (27.2)	0.041
Dyslipidaemia	9 (37.5)	211 (55.7)	0.083
Diabetes mellitus	4 (16.7)	45 (11.9)	0.515
Peripheral vascular disease	2 (8.3)	16 (4.2)	0.291
Ischaemic heart disease			
Angina pectoris	2 (8.3)	66 (17.4)	0.398
Myocardial infarction	2 (8.3)	40 (10.6)	1.000
Characteristics of ACS			
Diagnosis of ACS			
Unstable angina	1 (4.2)	49 (12.9)	0.337
Myocardial infarction (n = 353)	23 (95.8)	330 (87.1)	
Q-wave AMI	20 (87.0)	226 (68.5)	0.062
Non-Q-wave AMI	3 (13.0)	104 (31.5)	
CPK-MB (U/L), median (IQR)	245 (75–468)	132 (40.7–280)	0.038 ^a
Troponin I (ng/mL), median (IQR)	52.9 (14–95.7)	23.4 (7.8–53.9)	<0.001 ^a
Coronary anatomy (n = 281)			
0–1 vessel disease	8 (42.1)	161 (61.5)	0.096
2–3 vessel disease	11 (59.7)	101 (38.5)	
LVEF (%), mean ± SD	44.5 ± 15.1	52.2 ± 12.5	0.049

Data are given as number of patients (%) unless otherwise noted. AMI, acute myocardial infarction; CPK MB, MB fraction of creatine phosphokinase; IQR, inter-quartile range; LVEF, left ventricular ejection fraction.

^aMean difference of the variable using a logarithmic scale.

data from the National Plan on Drugs collected using an at-home questionnaire on alcohol and drug use in Spain¹ showed a progressive increase in cocaine use up to 8.3% in the general population in the year 2008. Among the younger population (35 years or younger), this increase in use in the general population reached 11.8%, in line with our findings with up to 25% of ACS patients younger than 30 years of age having a history of cocaine use.

Both acute and chronic cocaine use seem to participate in the pathogenesis of ACS. Six to 14% of patients with cocaine-related chest pain develop a myocardial infarction.^{16–18} Qureshi *et al.*¹⁹ found that frequent cocaine users had a seven-fold higher risk of having a heart attack than non-users, and Aslibekyan *et al.*²⁰ found a 4.6-fold greater risk for patients who had used cocaine on more than 10 occasions. Although ACS has traditionally been associated with acute cocaine use, we found that both occasional and current cocaine users were prevalent among young ACS patients with a very significant increase over the last 8 years,

especially since 2005. The baseline clinical characteristics of our study did not differ from other young ACS cohorts. If we compare with the Euro Heart Survey,²¹ we find that, in ACS patients under the age of 55, tobacco use and dyslipidaemia are the predominant risk factors, with males being at a higher risk and with values similar to those seen in our study. However, cocaine use is only very rarely recorded in large registries or multi-centre studies, and our data indicates that cocaine should be perceived as a cardiovascular risk factor in young patients with ACS.²²

In this study, combined data from the patients' medical history with the result of the cocaine urine test were used for detecting ACS patients with recent cocaine consumption. Cocaine was detected in the urine of up to 4.9% of patients, similar to that reported by other groups in patients admitted to the emergency room with chest pain.²³ The prevalence of positive urine tests remained stable throughout the study period and was predominant in younger patients, reaching 18% in patients younger than 30 years. Awareness among physicians for in-depth history

taking^{24,25} and a systematic search for cocaine in urine should be recommended as this group of patients not always spontaneously admit their use.²⁶ Indeed, in our cohort four patients who denied cocaine use had a positive urine test for cocaine. In sum, testing for cocaine in the urine of ACS patients younger than 50 years should be incorporated in routine clinical practice.

Clinical characteristics and evolution

The diagnostic classification of ACS between cocaine users and non-users was not significantly different, and only a tendency towards a greater percentage of Q-wave AMI was observed in ACS-ACC patients. These data are consistent with those reported by the Euro Heart Survey with the main diagnosis of ACS in young patients being predominately Q-wave AMI.^{21,27} Remarkably, we found that ACS-ACC patients had larger infarcts as assessed by both biochemical markers of myocardial damage and ventricular function, with a greater proportion of Killip class III–IV patients and more frequent development of complications leading to increased hospital mortality. Our interpretation for the larger infarct size in the ACS-ACC group is multifactorial. On the one hand, it may be due to the greater CAD burden and the higher prevalence of Q-wave myocardial infarcts in ACS-ACC, which often jeopardize a larger myocardial area than non-Q-wave infarcts. The underuse of beta-blockade and increased adrenergic drive in cocaine patients²⁸ may increase oxygen demand in ischaemic myocardium and likely increase infarct size. Finally, the presence of undetected (simultaneous) vasospasms in other arteries may also explain the larger infarcts in ACS-ACC patients. The in-hospital mortality was similar to that seen in the large Euro Heart Survey (1.4%)²¹ but differs from the retrospective study by Hollander et al.²⁹ (0%). These differences could be explained by the different inclusion criteria of the different studies. In the study by Hollander,²⁹ patients were younger, with smaller infarcts and less heart failure, and therefore at a low risk for complications and mortality compared with our cohort that included higher risk patients deserving CCU admission. Of note, we found a significantly higher mortality rate in ACS-ACC patients (8.3%) compared to ACS-NACC patients (0.8%), despite both groups receiving similar reperfusion therapies upon admission.

In addition to increased in-hospital mortality, ACS-ACC patients were more likely to have ventricular tachycardia during the hospital stay, mainly within the first hours after admission. This observation is probably due to adrenergic discharge caused by cocaine and the reduced use of beta-blockers in this group. These data are consistent with those obtained by others,²⁹ in which up to 17.7% of cases had ventricular tachycardia, mainly within the first 12 h. Beta-blockers can exacerbate a pre-existing vasospasm mechanism, including that induced by cocaine.³⁰ As such, these drugs are mainly contraindicated in the treatment of ACS-ACC.^{31–33} However, beta-blockers have anti-arrhythmic and anti-ischemic effects from which these patients do not benefit. Whether beta-blockade should be re-considered in ACS-ACC patients, especially in those with overt CAD is beyond the scope of this study, but they are certainly powerful drugs to limit arrhythmic events and prolong survival in ischaemic patients.

This study has several limitations. First, this is a single-centre study with a limited number of patients and, as such, results have to be considered with caution; second, the urine test for cocaine was not performed in ~15% of patients due to unawareness of the physician in charge. Nevertheless, the findings are a reflection of a consecutive population over 8 years and representative of the metropolitan area of Barcelona. We must acknowledge that the sample size is small and the event rate low to adequately perform full multivariable analysis.

Conclusions

The association between cocaine use and ACS has grown exponentially in the metropolitan area of Barcelona, from 6.8% in 2001 to 21.7% in 2008, and may be a reflection of current trends in the metropolitan areas of big European cities. Young adults who were admitted to the CCU with ACS had greater myocardial damage and more frequent complications.

In view of the results, we think that a specific medical history on cocaine use and urine tests for cocaine at the time of admission should be incorporated into patient care protocols in young adults with suspected ACS.

Funding

A.S. and R.M. were funded by grants from Ministry of Science and Innovation, Spain (grants RD06/001, RD06/006 and PI07/0342), and the Agency for Management of University and Research Grants-AGAUR (grant 2008 BE-2 00269).

Conflict of interest: none declared.

References

1. Observatorio Español sobre drogas (OED). Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Informe 2009. <http://www.pnss.msc.es/Categoria3/cooperar/pdf/informe2009.pdf> (1 May 2010).
2. Anta GB, Rodriguez Arenas MA, de la Fuente de Hoz L, Royuela Morales L. Emergency room admissions in cocaine users in Spanish hospitals: first evidences of acute complications related to crack use. Work Group for the Study of Emergencies from Psychostimulants. *Med Clin (Barc)* 1998;**111**:49–55.
3. Sanjurjo E, Montori E, Nogue S, Sanchez M, Munne P. Cocaine abuse attended in the emergency department: an emerging pathology. *Med Clin (Barc)* 2006;**126**: 616–619.
4. Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care* 2008;**12**:202.
5. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;**345**:351–358.
6. Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD. Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation* 2002;**105**:1592–1595.
7. Coleman DL, Ross TF, Naughton JL. Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West J Med* 1982;**136**:444–446.
8. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999;**99**:2737–2741.
9. Benzaquen BS, Cohen V, Eisenberg MJ. Effects of cocaine on the coronary arteries. *Am Heart J* 2001;**142**:402–410.
10. Velasquez EM, Anand RC, Newman WP III, Richard SS, Glancy DL. Cardiovascular complications associated with cocaine use. *J La State Med Soc* 2004;**156**: 302–10; quiz 311.
11. Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. *Am J Cardiol* 1990;**65**:303–308.
12. 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.
13. Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, Thiene G, Basso C. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain. *Eur Heart J* 2010;**31**:318–329.

14. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2525–2538.
15. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction), American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Academic Emergency Medicine: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:e1–e157.
16. Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med* 2000;**7**:873–877.
17. Goel P, Flaker GC. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;**345**:1575–1576.
18. Bansal D, Eigenbrodt M, Gupta E, Mehta JL. Traditional risk factors and acute myocardial infarction in patients hospitalized with cocaine-associated chest pain. *Clin Cardiol* 2007;**30**:290–294.
19. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001;**103**:502–506.
20. Aslibekyan S, Levitan EB, Mittleman MA. Prevalent cocaine use and myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;**102**:966–969.
21. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;**27**:789–795.
22. Wood DM, Hill D, Gunasekera A, Greene SL, Jones AL, Dargan PI. Is cocaine use recognised as a risk factor for acute coronary syndrome by doctors in the UK? *Postgrad Med J* 2007;**83**:325–328.
23. Burillo-Putze G, Lopez B, Leon JM, Sanchez MS, Gonzalez MG, Rodriguez AD, Afonso EV, Sosa AJ, Miro O. Undisclosed cocaine use and chest pain in emergency departments of Spain. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;**17**:11.
24. James TL, Feldman J, Mehta SD. Physician variability in history taking when evaluating patients presenting with chest pain in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2006;**13**:147–152.
25. Hollander JE, Brooks DE, Valentine SM. Assessment of cocaine use in patients with chest pain syndromes. *Arch Intern Med* 1998;**158**:62–66.
26. Bishop CR, Dargan PI, Greene SL, Garnham F, Wood DM. Emergency department presentations with suspected acute coronary syndrome - frequency of self-reported cocaine use. *Eur J Emerg Med* 2010;**17**:164–166.
27. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, Windecker S, Urban P, Niedermaier G, Keller PF, Gutzwiller F, Erne P, For the AMIS Plus Investigators. Acute coronary syndromes in young patients: Presentation, treatment and outcome. *Int J Cardiol* 2009; Epub Ahead of print.
28. Melon PG, Nguyen N, DeGrado TR, Manger TJ, Wieland DM, Schwaiger M. Imaging of cardiac neuronal function after cocaine exposure using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:1693–1699.
29. Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC Jr. Cocaine-associated myocardial infarction. Mortality and complications. Cocaine-Associated Myocardial Infarction Study Group. *Arch Intern Med* 1995;**155**:1081–1086.
30. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, Bedotto JB, Danziger RS, Hillis LD. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med* 1990;**112**:897–903.
31. Sen A, Fairbairn T, Levy F. Best evidence topic report: Beta-Blockers in cocaine induced acute coronary syndrome. *Emerg Med J* 2006;**23**:401–402.
32. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert Consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Rev Esp Cardiol* 2005;**58**: 65–90.
33. McCord J, Jneid H, Hollander JE, Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Gibler WB, Ohman EM, Drew B, Philippides G, Newby LK. 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.

Índice de figuras y tablas

Figura 1: Prevalencia e incidencia (últimos doce meses) de consumo de cocaína en adultos entre 15 y 65 años según los datos de la encuesta de consumo de alcohol y drogas en España (EDADES).	14
Figura 2: Evolución del número de consultas a urgencias relacionadas con el consumo de drogas (excluyendo el alcohol). Evolución de los porcentajes de las urgencias debidas a heroína, cocaína y drogas de síntesis.....	17
Tabla 1: Farmacocinética de las principales vías de administración de cocaína	19
Figura 3: Mecanismo de acción de la cocaína en la sinapsis neuronal.....	22
Figura 4: Representación esquemática de los principales síndromes clínicos y sus respectivos mecanismos causales de la cocaína sobre el sistema cardiovascular.....	28
Tabla 2: Principales estudios con modelos animales de vasoconstricción coronaria por la cocaína.	31
Tabla 3: Principales estudios de vasoconstricción coronaria por cocaína con humanos.....	33
Figura 5: Algoritmo de manejo del Dolor torácico asociado al consumo de cocaína	52
Figura 6: Representación esquemática de los efectos de la cocaína sobre las arterias coronarias..	56
Figura 7: Distribución de los hospitales y las unidades del Sistema de Emergencias Médicas (SEM) en el territorio de referencia del H. U. Germans Trias i Pujol	63
Tabla 4: Criterios clínicos de clasificación de riesgo moderado y alto en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según el protocolo asistencial del Hospital Germans Trias i Pujol.....	66
Figura 8: Clasificación de segmentos coronarios del estudio BARI	76
Figura 9: Diagrama del flujo de los pacientes incluidos en el estudio	84

Figura 10: Prevalencia del consumo de cocaína por anamnesis y consumo reciente de cocaína en pacientes con SCA.....	85
Figura 11: Distribución de los pacientes en función de los antecedentes de consumo de cocaína por anamnesis y el tipo de la misma.	87
Figura 12: Prevalencia de antecedentes de consumo de cocaína por anamnesis y incidencia de consumo reciente por determinación positiva en orina en los diferentes grupos de edad.....	88
Tabla 5: Características clínicas de los pacientes con síndrome coronario agudo y antecedentes de consumo de cocaína comparado con los pacientes con SCA sin consumo de cocaína.	90
Tabla 6: Tabla comparativa de las características de los SCA entre consumidores y no consumidores de cocaína	91
Tabla 7: Tabla comparativa de los hallazgos de la coronariografía entre consumidores y no consumidores de cocaína.....	92
Tabla 8: Resultados del análisis multivariado por regresión logística de los factores clínicos predictores de enfermedad multivazo en la coronariografía.....	93
Tabla 9: Tabla comparativa de las aracterísticas clínicas de los pacientes con y sin consumo reciente de cocaína asociado al síndrome coronario agudo.....	95
Tabla 10: Tabla comparativa de las características del síndrome coronario agudo entre los pacientes con y sin consumo reciente de cocaína asociado.....	96
Tabla 12: Tabla comparativa de las complicaciones evolutivas y mortalidad hospitalaria entre pacientes con y sin consumo recientes de cocaína.....	97
Tabla 13: Resultados del análisis multivariado por regresión logística de los factores predictores de mortalidad hospitalaria en los pacientes con SCA.....	98
Figura 13: Tratamientos farmacológicos administrados durante la fase aguda del infarto. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína.....	99
Figura 14: Tratamientos de reperfusión administrados a los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SACEST).....	100
Tabla 11: Tabla comparativa de los retrasos en la asistencia al Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST entre pacientes con y sin consumo reciente de cocaína.....	100
Figura 15: Tratamientos farmacológicos administrados al alta hospitalaria. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína.....	101
Tabla 14: Tabla comparativa de las características del procedimiento de intervencionismo coronario en los pacientes con y sin consumo reciente de cocaína. SCA-ACC: Síndrome coronario agudo asociado al consumo de cocaína.....	103
Figura 16: Curvas de 1-supervivencia de Kaplan-Meyer de trombosis de stent al seguimiento separando en función del consumo reciente de cocaína.....	104
Figura 17: Clasificación de las trombosis del stent en función de su distribución temporal, diferenciando en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA	105
Tabla 15: Tabla de las características clínicas de los pacientes con trombosis del stent. SCA-ACC: Síndrome Coronario Agudo con consumo de cocaína.....	106

Tabla 16: Tabla comparativa de los “endpoints” al seguimiento a 1 año en los pacientes con y sin consumo reciente de cocaína.	107
Figura 18: Curvas de supervivencia Kaplan Meyer de mortalidad global durante el primer año de seguimiento en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA.....	108
Figura 19: Curvas de incidencia de eventos de Kaplan Meyer durante el primer año de seguimiento en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA.	109
Tabla 17: Tabla comparativa de los “endpoints” al seguimiento a largo plazo entre los pacientes con o sin consumo reciente de cocaína asociado al SCA.....	110
Figura 20: Curvas de supervivencia global y cardiaca de Kaplan Meyer al seguimiento en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA.....	111
Figura 21: Curvas de incidencia de eventos de Kaplan Meyer al seguimiento en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA.....	112
Figura 22: Curvas de riesgo de supervivencia al seguimiento mediante el modelo de Regresión de Cox en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA	113
Figura 23: Curvas de riesgo de aparición de eventos al seguimiento mediante el modelo de Regresión de Cox en función del consumo reciente de cocaína asociado al SCA.....	114
Figura 24: Grafica comparativa de la prevalencia de consumo de cocaína mediante la encuesta EDADES y los pacientes con SCA y la incidencia del consumo reciente del SCA con la incidencia de consumo en EDADES. Fuente informe de OED 2013.....	118

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**