

Complicaciones orgánicas del consumo de cocaína

Calvo Hernández, L. M.; Pérez Marín, J. C.; Peña Quintana, P.; Bautista Salinas, R.; Suárez Cabrera, M.; Apolinario Hidalgo, R.; Acosta de Bilbao, F.; Muñoz de Unamuno, J.; Sosa Henríquez, M.; Gómez Díaz, J.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Palabras clave:

Cocaína, Infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular.

Introducción

El consumo de cocaína es un problema cada vez más importante en el ámbito social, siendo la segunda droga ilegal más consumida en Estados Unidos después de la marihuana. En España según los últimos datos publicados del Plan Nacional sobre Drogas (memoria del 2001), la cocaína intervenida fue de 33.680 Kg., lo que supone un aumento espectacular respecto a años anteriores, tres veces superior a las del año 1998 y más de cinco veces la del año 2000¹ (Gráfico 1). En Canarias también se ha producido un aumento en el

consumo de cocaína en los últimos años. Según los datos publicados en la Dirección General de Atención a las Drogodependencias del Gobierno de Canarias, la admisión a tratamiento por cocaína en el año 2001 fue del 17.8% mientras que en el año 2002 fue del 19.7%².

La cocaína se ha asociado a numerosas complicaciones agudas y crónicas fundamentalmente a nivel cardiovascular, pulmonar y neurológico, convirtiéndose en una de los problemas sanitarios más graves en el mundo occidental en el campo de las toxicomanías.

Historia

La cocaína es el principal alcaloide de las hojas del *Erythroxylon coca*, arbusto originario de la zona tropical de los Andes. El nombre coca deriva de una palabra de pronunciación similar de origen aimará, que significa "el árbol" (Fig 1). El cultivo de la coca se remonta a 5000 años a. de C., considerada entonces planta sagrada capaz de aumentar la resistencia al frío, al hambre, a la fatiga y a los inconvenientes de las grandes alturas³. En España fue introducida y utilizada como medicina y afrodisíaco a finales del siglo XVI. Las primeras investigaciones científicas surgen en Europa en el siglo XIX, aislándose por primera vez la sustancia denominada cocaína en el año 1860 por Albert Niemann. En los años 1880, Sigmund Freud se hizo consumidor de cocaína y describió los efectos de la misma y sus aplicaciones médicas (descrito en el libro *Úrbe coca*). Posteriormente se introdujo en determinadas bebidas alcohólicas como el vino de coca Mariani y bebidas no alcohólicas como la famosa bebida Coca Cola que contenía una mezcla de coca con cola nítida, hasta que en 1904 fue "descocainizada" por las Autoridades Federales de EEUU. En 1924 el Harrison Narcotic Act prohíbe la importación de cocaína salvo para uso médico. Desde entonces, la historia de su consumo ha sufrido múltiples altibajos. En las dos últimas décadas su consumo ha aumentado provocando importantes repercusiones sociales, económicas y médicas.

Formas de abuso

La cocaína se absorbe a través de cualquier mucosa, se puede inhalar o administrar por vía intrave-

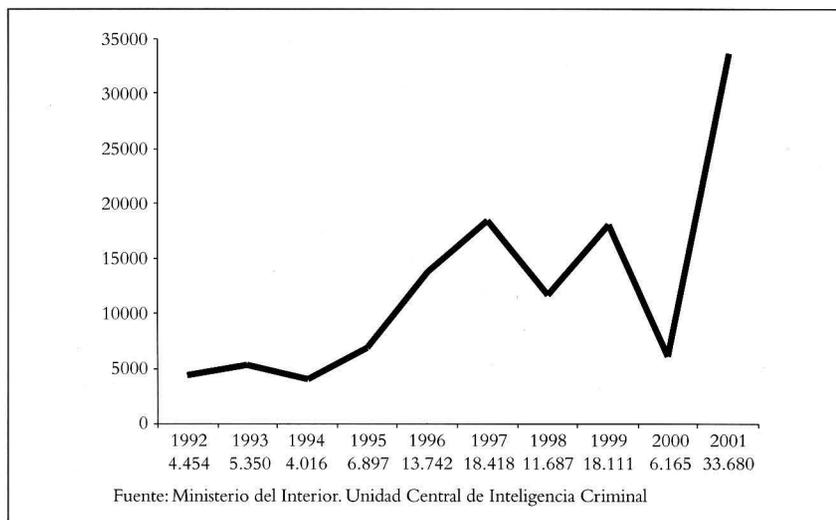


GRÁFICO 1

Correspondencia:

Dra. Luz Marina Calvo Hernández
C/ Lanzarote, 8, 1D.
Las Palmas de Gran Canaria. 35007.
Teléfono: 650075317
FAX: 928-441703
E-mail: lulicalvoh@hotmail.com



FIGURA 1

nosa. Las distintas formas de abuso son:

- Hojas de coca: es la forma usada antiguamente, mascada o por infusiones orales. Tiene una baja concentración de cocaína y aparición lenta de los efectos con escaso o nulo desarrollo de dependencia.
- Pasta de coca: también se denomina pasta base, suko, baserolo o suzuki o simplemente pasta. Se obtiene por maceración de la hoja con sulfúrico durante 1-4 días u otros productos químicos. Puede producir saturnismo por el tetraetilo de plomo cuando se mezcla con gasolina. Se fuma y sirve de base para la elaboración del clorhidrato de cocaína. Los efectos son rápidos, de corta duración y desarrolla dependencia.
- Clorhidrato de cocaína: es la pasta base mezclada con ácido clorhídrico. Se presenta en forma de cristales escamosos blancos con sabor amargo (Fig 2). En el argot se denomina nieve, coca, farlopa... La principal forma de administración es la intranasal, en la dosis que comúnmente se llama un tiro o una raya (100 mg). Dada la vascularización de la mucosa, su absorción es rápida así como sus efectos que duran entre 30 y 60 minutos. Otra forma de administración es la intravenosa cuyos efectos son inmediatos y de corta duración apareciendo posteriormente un efecto rebote con

irritabilidad, disforia..denominado crash. Para evitar dichos efectos se suele combinar con heroína (speed ball). Produce dependencia a corto plazo.

- Cocaína base: proviene de la mezcla del clorhidrato de cocaína con una solución básica como amoníaco, bicarbonato sódico o hidróxido de sodio y se disuelve con éter, que al evaporarse con calor deja como precipitado los cristales casi puros de cocaína base, muy potentes. Se administra en forma de inhalaciones de vapores o free base. La otra forma de cocaína base se obtiene añadiendo amoníaco, bicarbonato y agua y se denomina crack debido al ruido que produce la precipitación de los cristales cuando se calientan. Una dosis es aproximadamente 125-200 mg. Se mezcla con las fibras del tabaco en un cigarrillo y se fuma. También se puede mezclar con marihuana (space-base). Los efectos del crack son inmediatos, intensos (10 veces superior a la cocaína esnifada o iv) y de muy corta duración con un importante e "insufrible" efecto rebote. Produce dependencia a corto plazo.

Farmacología y mecanismo de acción

Químicamente, la cocaína es la benzoilmetil-ecgonina, éster del ácido benzoico y una base nitrogenada (Fig. 3). Se absorbe por distintas membranas mucosas, tracto respiratorio y gastrointestinal. La concentración máxima se alcanza al minuto y medio o dos minutos en la vía intravenosa y la inhalada, mientras que en la intranasal y la

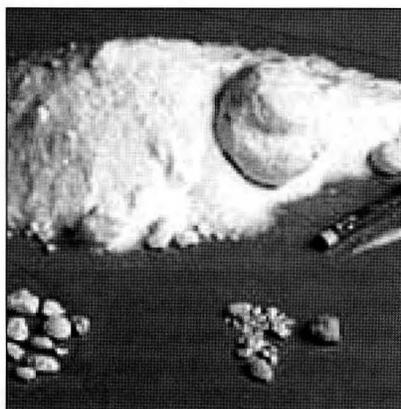


FIGURA 2

vía digestiva tarda 20 y 90 minutos respectivamente. Atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye rápidamente por todo el organismo. La vida media es aproximadamente de 60 minutos y sus efectos pueden durar entre 15 minutos tras el uso intravenoso y 3 horas tras la absorción gastrointestinal.

La cocaína es metabolizada por colinesterasas plasmáticas y hepáticas que tras la hidrólisis produce benzoilecgonina, ecgonina metil-éster y metabolitos inactivos que se eliminan por orina, aunque una pequeña parte se elimina sin cambio⁴. La actividad de la colinesterasa está disminuida en los niños, embarazadas, ancianos, enfermedades hepáticas o déficit de pseudocolinesterasa, por lo que existe mayor riesgo de complicaciones en estos casos⁵. Para la detección de cocaína se suelen utilizar metabolitos como el test de la benzoilecgonina y es posible detectarlos hasta 72 tras la última dosis⁶. La norcocaína es un metabolito N-demetilado de la cocaína, el único activo presente en la sangre de forma significativa⁷.

La cocaína actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina y dopamina. El exceso de noradrenalina en la hendidura sináptica es la responsable de la mayoría de complicaciones agudas de la cocaína por estimulación simpática. Por otra parte, el aumento de la biodisponibilidad de la dopamina media la euforia y parece estar implicada en el mecanismo de adicción. También bloquea la recaptación de la serotonina y dado que el sistema serotoninérgico es inhibitorio, su inhibición produciría un efecto estimulante, lo que a su vez corres-

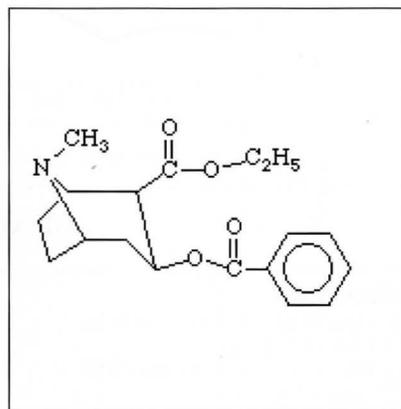


FIGURA 3

ponde con los efectos tóxicos agudos de la droga.

El otro efecto importante de la cocaína es su acción como anestésico local, lo cual se debe a la disminución de la permeabilidad de la membrana a los iones sodio produciendo un bloqueo de la conducción nerviosa.

Complicaciones orgánicas

La cocaína es una sustancia que puede producir graves complicaciones e incluso la muerte en personas aparentemente sanas que la usan ocasionalmente. Existe una gran variabilidad interindividual en la susceptibilidad a los efectos adversos, que en parte puede deberse a deficiencias relativas de colinesterasas o desequilibrios entre el estímulo dopaminérgico y noradrenérgico que induce la cocaína. El estudio de las complicaciones se ve dificultado por la falta de precisión de la dosis, historias clínicas poco fiables y consumo concomitante de otras drogas. Las principales complicaciones orgánicas de la cocaína se describen en la tabla 1.

1. Complicaciones cardiovasculares

La cocaína puede causar numerosas complicaciones cardiovasculares como isquemia, miocarditis, miocardiopatías y arritmias.

a) *Isquemia miocárdica:*

Es la complicación cardíaca más frecuente asociada al consumo de cocaína, pudiendo ocurrir en todas las formas de administración. La incidencia no se sabe con exactitud. El riesgo es independiente de la dosis y de la vía administrada.

Se ha demostrado que la cocaína es un factor de riesgo independiente para el infarto agudo de miocardio (IAM). En un estudio realizado con 10.085 adultos con edades comprendida entre 18 y 45 años que participaron en el tercer estudio National Health and Nutrition Examination Survey (III NHANES) se demostró que un 25% de los casos de IAM no fatal estaba asociado al consumo de cocaína⁸. El riesgo de IAM aumenta 24 veces durante los 60 minutos tras el consumo de cocaína aunque el rango puede variar entre un minuto y cuatro días⁹. Los IAM ocurren funda-

<p>Cardiovasculares</p> <p>Isquemia miocárdica Arritmias Miocarditis y miocardiopatía Rotura y disección aórtica</p>	<p>Neurológicas</p> <p>Accidentes cerebrovasculares Cefaleas Convulsiones</p>
<p>Respiratorias</p> <p><i>Vías Respiratorias altas</i></p> <p>Perforación del tabique nasal Quemaduras laringeas y traqueales</p> <p><i>Pulmonares</i></p> <p>Pulmón del crack Hemorragia pulmonar Exacerbación del asma Infección pulmonar Barotraumas Edema agudo de pulmón</p>	<p>Obstétricas</p> <p><i>Fetales</i></p> <p>Abruptio placentae Parto prematuro, aborto y muerte fetal Malformaciones congénitas</p> <p><i>Neonatales</i></p> <p>Bajo peso al nacer Muerte súbita neonatal Síndrome de abstinencia neonatal Transtorno de la personalidad</p>
<p>Digestivas</p> <p>Isquemia intestinal Complicaciones de los "correos" o "body packing" Complicaciones hepáticas</p>	<p>Endocrinas</p> <p>Alteración de la función sexual Cetoacidosis diabética Hiperprolactinemia y ginecomastia</p>
<p>Rabdomiolisis</p>	<p>Hipertermia Maligna</p>

TABLA 1
Complicaciones orgánicas del consumo de cocaína

mentalmente en pacientes con arterias previamente dañadas pero en un 33% de los casos los estudios angiográficos han demostrado arterias coronarias normales^{10,11}. El IAM de pared anterior es el más frecuentemente descrito asociado a cocaína¹⁰.

Uno de los mecanismos que explican la aparición de IAM asociado al consumo de cocaína es el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno debido al estímulo simpaticomimético que aumenta el inotropismo cardíaco y la tensión arterial.

Asimismo, la cocaína produce vasoconstricción y vasoespasmo. La vasoconstricción se debe a la estimulación de receptores alfa¹², a la disminución en la producción del óxido nítrico¹³ y al aumento en la producción de endotelina¹⁴.

Otro mecanismo relacionado con el IAM es la trombosis. La realización precoz de coronariografía en pacientes con IAM tras consumo de cocaína ha detectado en numerosas ocasiones la presencia de obstrucciones coronarias de carácter trombóti-

co¹⁵. La cocaína aumenta la agregabilidad plaquetaria y potencia la liberación de gránulos por parte de éstas^{16,17}. También se ha demostrado un efecto procoagulante al encontrar una disminución de los niveles de proteína C y antitrombina III y un aumento de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno¹⁸.

En muchos pacientes con IAM asociado a cocaína se ha demostrado la presencia en las arterias coronarias de lesiones de arteriosclerosis avanzada, de mayor intensidad que las correspondientes a personas de la misma edad no consumidores. Así, en aproximadamente una tercera parte de las autopsias realizadas a adictos a cocaína muestran arteriosclerosis coronaria grave, independientemente de cuál haya sido la causa de la muerte¹⁹. En un estudio realizado con coronariografía en pacientes adictos a la cocaína se detectó un 40% de lesiones graves en pacientes sin otros factores de riesgo²⁰. Esta aceleración de la aterogénesis se debe al aumento de células cebadas en la íntima de las coro-

narias de estos pacientes, lo cual puede incrementar el depósito de lípidos junto con el aumento de la permeabilidad endotelial²¹. En el tratamiento de la isquemia miocárdica inducida por cocaína se debe administrar ácido acetilsalicílico por el estado protrombótico que produce la cocaína, no obstante no hay datos clínicos que demuestren el efecto beneficioso en estos casos. El American College of Cardiology recomienda la administración de nitroglicerina y los antagonistas del calcio a los pacientes con elevación o depresión del segmento ST que acompaña a la aparición de molestias torácicas de origen isquémico. Los betabloqueantes han sido evitados tradicionalmente porque potencia los efectos alfa de la cocaína, sin embargo algunos autores consideran que pueden ser beneficiosos en algunas situaciones como pacientes con alta actividad simpaticomimética con taquicardia o hipertensión²².

b) *Arritmias:*

El potencial arritmogénico de la cocaína no se conoce con exactitud. Probablemente se deba a un aumento de la actividad simpaticomimética y a un aumento de los niveles de catecolaminas. Además, la cocaína altera la automaticidad por un efecto directo sobre el miocardio. En su génesis intervendría también cualidades farmacológicas propias de la cocaína como el bloqueo de los canales de sodio y su efecto potenciador de los mecanismos de reentrada de las arritmias. Por otra parte, puede producir isquemia miocárdica convirtiendo las lesiones isquémicas en focos arritmogénicos. Algunos estudios han demostrado que la cocaína puede producir aumento de la masa ventricular y engrosamiento de la pared, lo cual es un factor independiente de arritmias e isquemia¹¹⁻²³⁻²⁵. Dosis bajas pueden inducir bradiarritmias por depresión del nódulo sinusal y lentificación de la conducción del estímulo. Lo más habitual, sin embargo es que la administración de cocaína por cualquier vía de administración produzca taquicardia, general-

mente sinusal por estimulación simpática. Con menos frecuencia se han descrito arritmias más graves como fibrilación auricular, ritmos idioventriculares, bloqueos de ramas del haz de His, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, que es la causa más frecuente de muerte súbita²⁶⁻²⁸. Además, la refractariedad de estas arritmias se ve aumentada porque la cocaína prolonga el período refractario y el intervalo QT. Cuando se produce una arritmia sin IAM subyacente, suele ser transitoria desapareciendo cuando se metaboliza la droga.

El consumo simultáneo de cocaína con alcohol produce un metabolito sintetizado en el hígado denominado cocaetileno, que al igual que la cocaína inhibe la recaptación de dopamina. Experimentalmente posee mayor letalidad que la cocaína y los datos clínicos indican que su potencial arritmogénico y la incidencia de muerte son superiores a los producidos por la cocaína de forma aislada²⁹.

c) *Miocarditis y miocardiopatía:*

Estudios necrópsicos han demostrado la presencia de infiltrados celulares focales en el miocardio que pueden ser linfocitarios o eosinofílicos hasta en un 30% de los casos según algunas series^{30,31}. Los mecanismos exactos no se conocen pero se podrían deber a reacciones de hipersensibilidad que provocan vasculitis y a miocarditis inducida por toxicidad por catecolaminas. La miocarditis en estadios tempranos es reversible tras la suspensión de la droga³². La administración de dosis elevadas de cocaína en animales de experimentación provoca una disminución de la potencia contráctil del miocardio y dilatación ventricular^{33,34}. En los hombres se ha comprobado que el uso intenso y reiterado por cualquier vía de administración puede producir miocardiopatía dilatada y disminución de la fracción de eyección. Este trastorno es parcialmente reversible tras semanas de abstinencia^{35,36}. En el mecanismo de producción parece

contribuir un efecto directo de la droga sobre el miocardio que provoca destrucción de miofibrillas, fibrosis intersticial, dilatación miocárdica y fallo cardíaco. La cocaína también induce un estado hiperadrenérgico persistente que produce bandas de contracción en el corazón, similar a la observada en los pacientes con feocromocitoma³¹.

La miocarditis y la miocardiopatía también pueden estar causadas por enfermedades infecciosas, fundamentalmente con el uso de cocaína por vía intravenosa.

d) *Rotura y disección aórtica:*

Son complicaciones infrecuentes pero graves del consumo de cocaína. El estímulo alfa adrenérgico puede ser extremo provocando elevación tensional súbita y extrema que incrementa la distensión circular de la aorta y desgarrar la pared en todo su espesor o iniciar la disección de la íntima. Su tratamiento debe ser inmediato e intensivo. Los betabloqueantes no están aconsejados siendo la fentolamina o los calcioantagonistas los tratamientos de elección³⁷.

e) *Otros territorios vasculares:*

La cocaína también puede producir vasoespasmo en otros territorios vasculares provocando isquemias en cualquier parte del organismo (ocular, piel, mucosas, renal..).

2. *Complicaciones Respiratorias*

Son frecuentes, dado que la vía de entrada habitual es la respiratoria, ya sea por inhalación nasal (esnifado) o fumado.

A. *Vías respiratorias altas*

a) *Perforación del tabique nasal:*

Es una complicación frecuente en los pacientes consumidores por vía inhalatoria nasal. Se debe a un efecto vasoconstrictor local intenso que produce necrosis isquémica. Puede afectar también al paladar blando y al duro. En algunas ocasiones produce lesiones osteocartilaginosas extensas en el bloque rino-sinusal parecidas a las producidas en la enfermedad de Wegener o al granuloma central de la línea media³⁸.

b) *Quemaduras laríngeas o traqueales:*

Son complicaciones raras debidas al consumo por vía inhalatoria demasiado ávida o por combustión de residuos del éter utilizado en la preparación de base libre o free base³⁹.

c) *Otras complicaciones:*

Otras complicaciones asociadas al consumo de cocaína son hiposmia, reversible tras abstinencia prolongada, sinusitis y rinitis crónica⁴⁰.

B. Pulmonares

Los mecanismos por lo que se producen las complicaciones pulmonares incluyen barotrauma, isquemia, inflamación y toxicidad directa celular. Aunque la mayoría de los casos se deben al consumo de crack, también se puede producir daño pulmonar por la vía intravenosa, esnifada e incluso gastrointestinal en casos de body packing⁴¹. La mayoría de los adictos a la cocaína consumen además marihuana y tabaco por lo que es difícil investigar los efectos de la cocaína aislada.

a) *Pulmón de crack:*

En realidad esta denominación resulta confusa e imprecisa ya que no se conoce ninguna entidad pulmonar exclusiva del consumo de cocaína. Clásicamente hace referencia a una complicación aguda que ocurre entre la 1ª y las 48 horas siguientes al consumo de cocaína. El cuadro se caracteriza por dolor torácico inespecífico, hemoptisis y fiebre objetivándose en la radiografía de tórax infiltrados alveolares^{42,43}. Aunque la hemoptisis es rara, la hemorragia intrapulmonar es frecuente, con presencia de macrófagos con hemosiderina en el lavado broncoalveolar⁴⁴.

b) *Hemorragia Pulmonar:*

La asociación del consumo de cocaína con la hemorragia pulmonar se ha descrito en varias ocasiones. Este hallazgo se ha podido demostrar en varios estudios necrópsicos⁴⁵. En la mayoría de las ocasiones la hemorragia se produce tras el consumo de base libre o crack, ocurriendo al poco tiempo del inicio del consumo o tras incremento importante de su consu-

mo^{43,46}. La clínica es similar a la producida por hemorragias pulmonares de otra etiología con hemoptisis, anemia e infiltrados alveolares en la radiología de tórax, y en algunos casos con dolor torácico, disnea y fiebre. Se ha descrito dos casos de Síndrome de Good Pasture con hemoptisis en relación con el consumo de cocaína base⁴⁷. El mecanismo de producción no se sabe con exactitud pero puede deberse al daño isquémico secundario a la intensa vasoconstricción. Otra hipótesis atribuye la hemorragia a un daño directo de la cocaína sobre el epitelio alveolar. Además se debe valorar la toxicidad de los contaminantes de la cocaína o el uso concomitante de otras drogas.

c) *Exacerbación del asma:*

Existe una asociación descrita entre el consumo de cocaína y el asma, siendo en la mayoría de los casos en sujetos ya diagnosticados previamente, aunque están descritos casos de inicio tras la toxicomanía⁴⁸. Además en pacientes asmáticos, la exacerbación es más grave en los consumidores de cocaína respecto a los no consumidores⁴⁹. Los estudios en humanos y animales indican que el broncoespasmo provocado por la cocaína fumada depende más de una acción irritante sobre la mucosa bronquial que de un efecto farmacológico⁵⁰.

d) *Infecciones pulmonares:*

El consumo habitual de crack deteriora la primera línea de defensa inmunitaria del pulmón, especialmente los macrófagos, la actividad linfocitaria y la producción de citocinas así como el aclaramiento ciliar, lo cual facilita las infecciones pulmonares⁵¹. Además existen otros factores predisponentes para la infección como es el uso concomitante de alcohol o narcóticos que aumenta el riesgo de aspiración, mayor riesgo de tuberculosis y de HIV y mayor frecuencia de malnutrición.

e) *Barotraumas:*

Una costumbre de los fumadores de crack es la de realizar una

maniobra de Valsalva después de la inhalación ya que así la cocaína alcanza más alvéolos y más superficie de la membrana alveolo-capilar. Otra costumbre es la de realizar una insuflación forzada "boca a boca" ya que aumenta la intensidad de los efectos de la droga. Estas maniobras pueden favorecer la aparición de barotraumas como neumotórax, neumomediastino y neumopericardio por aumento de la presión en los alvéolos^{52,53}. El evento suele ocurrir desde el primer minuto hasta horas después de inhalar la cocaína.

f) *Eosinofilia pulmonar:*

Puede variar desde una neumonía eosinofílica aguda hasta un Síndrome de Churg Strauss⁵⁴. También se ha descrito el Síndrome de Loëffler asociado al consumo de crack⁵⁵. El mecanismo no se conoce con exactitud pero podría tratarse de un mecanismo alérgico.

g) *Edema agudo de pulmón:*

La naturaleza de esta complicación es poco conocida. Se piensa que se produce por un aumento de la permeabilidad alveolocapilar debido al efecto vasoconstrictor e isquémico de la cocaína o a la acción tóxica de algún contaminante. Suele ocurrir tras el consumo de cocaína fumada, tras el inicio del hábito o incremento del consumo⁵⁶. Siempre hay que descartar origen cardiogénico.

h) *Otras complicaciones:*

Otras complicaciones relacionadas con la exposición crónica a la cocaína son la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, infartos pulmonares, hipertrofia de la media de las arterias pulmonares, hemosiderosis, fibrosis pulmonar y enfisema bulloso. Se piensa que estas alteraciones se deben a una toxicidad directa celular, vasoconstricción con isquemia, inflamación o hipersensibilidad. Otros casos descritos asociados al consumo de cocaína son la granulomatosis inflamatoria en respuesta a adulterantes, hipertensión pulmonar y tromboembolismo pulmonar⁵⁷⁻⁶⁰.

3. Complicaciones Neurológicas

a) Accidentes cerebrovasculares (ACV) :

Son complicaciones graves asociadas al consumo de cocaína, especialmente en personas jóvenes. La incidencia ha aumentado considerablemente tras la eclosión del consumo de crack en 1982. Pueden ocurrir tanto en consumidores ocasionales como habituales, y pueden aparecer de forma precoz tras el consumo o tardíamente, aunque la mayoría se producen entre los primeros minutos y la primera hora tras el consumo. Se pueden producir independientemente de la vía administrada pero el crack fumado implica un riesgo mayor. Los ictus cerebrales secundarios a la cocaína pueden ser hemorrágicos o isquémicos⁶¹.

Los ictus isquémicos pueden producirse por una combinación de factores, entre los cuales, el vasoespasmo ocupa un lugar importante. La vasoconstricción producida por la cocaína se ha demostrado en estudios angiográficos cerebrales de pacientes con ACV isquémicos^{62,63} así como en estudios experimentales en animales⁶⁴. Asimismo, el aumento de la tensión arterial producido por la cocaína puede producir lesión endotelial y podría estar relacionada con la presencia de infartos subcorticales⁶⁵. Además, la cocaína tiene un efecto trombogénico, que junto con el efecto de vasoespasmo podría contribuir al desarrollo de trombosis intraluminal. Asimismo, la cocaína puede producir miocardiopatía dilatada y distintas arritmias así como isquemia miocárdica que favorecen la formación de trombos que pasan a la circulación cerebral. También habría que descartar émbolos sépticos en caso de endocarditis principalmente en consumidores por vía intravenosa, o émbolos de sustancias añadidas a la cocaína. Otro mecanismo propuesto es el desarrollo de vasculitis que podrían ser secundarias a lesión endotelial directa por mecanismo tóxico o inmunológico⁶⁶.

Los ictus hemorrágicos producidos por la cocaína son fundamentalmente las hemorragias subaracnoideas (HSA) y las he-

morragias intraparenquimatosas. La mayoría de los casos de HSA se debe a la rotura de un aneurisma o de una malformación arteriovenosa intracraneal asintomático hasta entonces^{67,68}. Las hemorragias cerebrales intraparenquimatosas aparecen también en proporción superior a la habitual. Ambos procesos se deben a una ruptura de la pared arterial relacionado con la hipertensión arterial sistémica que se produce tras el consumo de cocaína y que sobrepasa los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Además, la hipertensión asociada hace que algunos infartos isquémicos se hagan hemorrágicos.

b) Cefalea:

Es la complicación neurológica más frecuente del consumo de cocaína. Suele ser tipo migrañoso y generalmente es autolimitada. Un posible mecanismo de producción de la cefalea es el efecto vasoconstrictor de la cocaína. No obstante en caso de la cefalea producida durante el síndrome de abstinencia o en caso de exacerbación del consumo puede ser debido a la alteración del sistema serotoninérgico⁶⁹. Cuando es intensa hay que descartar la existencia de un posible ACV.

c) Convulsiones:

La cocaína es la droga que con más frecuencia produce convulsiones, siendo más frecuente tras el consumo y no por abstinencia como en el caso del alcohol. Generalmente produce convulsiones generalizadas tipo gran mal, aumentando su frecuencia tras la irrupción del crack. Se produce principalmente tras el consumo de cocaína fumada o intravenosa. La vía intranasal también puede producir convulsiones aunque en este caso suelen ser de tipo parcial o en sujetos con antecedentes de epilepsia⁷⁰. El mecanismo por el cual la cocaína produce convulsiones se explica por su capacidad estimuladora sobre el neocórtex y del cerebro límbico, que disminuye el umbral convulsivo. El tratamiento de

elección es el diazepam, controlándose en la mayoría de los casos.

d) Otras complicaciones:

Otras complicaciones neurológicas descritas son la atrofia cerebral tras el consumo crónico, principalmente en áreas frontales y temporales, alteraciones del movimiento, neuropatía periférica y leucoencefalopatía espongiiforme^{71,72}.

4. Complicaciones Digestivas

a) Isquemia intestinal:

La activación de los receptores alfa adrenérgicos en el mesenterio provoca vasoespasmo intenso e isquemia a dicho nivel. Otros mecanismos implicados descritos son la trombosis y el aumento de la secreción de ACTH y corticosterona. La isquemia intestinal se ha descrito tras consumo de cocaína intravenosa, oral o intranasal. Puede provocar úlceras gastroduodenales, alcanzando en ocasiones gran tamaño y complicarse con hemorragia o perforación, típicamente prepilórica⁷³. También se han descrito casos de colitis isquémicas o de aspecto pseudomembranoso y de isquemia intestinal crónica^{74,75}.

b) Complicaciones de los "correos" o "body packing":

Los "correos" son aquellos pacientes que transportan la droga empaquetada en bolsitas de plástico o en preservativos de látex que posteriormente degluten. En estos casos corren el riesgo de rotura de los envoltorios provocando una intoxicación fulminante. Las principales complicaciones descritas son la obstrucción intestinal, hemorragias y las convulsiones. Las radiografías de abdomen son importantes para el diagnóstico y el seguimiento. La actitud debe ser expectante esperando a que eliminen las bolsas espontáneamente pero con vigilancia estricta por si se rompen antes de ser expulsadas o por si producen obstrucción, estando en ambos casos indicado el tratamiento quirúrgico⁷⁶.

c) Complicaciones hepáticas:

Es frecuente detectar alteraciones analíticas de la función he-

pática en los consumidores de cocaína, incluso tras el consumo intranasal, siendo una complicación potencialmente grave, pudiendo provocar fallo hepático fulminante⁷⁷.

La afectación hepática puede deberse al consumo simultáneo de etanol, infección crónica por virus de la hepatitis o a otros factores inespecíficos.

Además, en los cuadros de rabdomiolisis agudas o de convulsiones generalizadas se producen alteraciones de la analítica hepática, considerándose en estos casos secundarios a la isquemia hepática durante el episodio agudo⁷⁸.

No obstante, parece que la cocaína es además una toxina hepática específica, tanto en animales de experimentación como en seres humanos. Tras la administración de cocaína, el 90% se metaboliza por las pseudocolinesterasas plasmáticas y las hepáticas. El 10% restante se metaboliza a través del sistema P450⁷⁹. Por esta vía metabólica se producen metabolitos reactivos que tienen la cualidad de ser radicales libres que junto con la peroxidación lipídica serían las causas de hepatotoxicidad por cocaína. El cocaetileno, metabolito mixto producido tras el consumo concomitante de alcohol y cocaína, también posee esta propiedad, siendo por tanto más peligroso el consumo de ambas⁸⁰, demostrado en diversos experimentos animales. La capacidad tóxica está modulada principalmente por las disponibilidades de glutatión, encargado de neutralizar la norcocaína y otros radicales libres y de la actividad del sistema P450. El cuadro clínico es el típico de una hepatitis tóxica, con elevación de las transaminasas y en menor grado de otras pruebas hepáticas. Las lesiones hepáticas tóxicas de la cocaína son de tipo citolítico, así como infiltración grasa microvesicular. Suele localizarse en la zona 3 del acino produciendo una necrosis centrolobulillar parecida a la producida por otros tóxicos⁸¹. El tratamiento es de soporte aunque puede ser útil en fases iniciales el uso de precursores del glutatión como N-acetilcisteína.

5. Complicaciones Endocrinas

a) Alteraciones en la función sexual:

En la función sexual, la cocaína goza de prestigio como afrodisíaco, no obstante produce diversos efectos desde el punto de vista sexual. En consumidores ocasionales puede aumentar la satisfacción sexual, especialmente en varones porque retrasa la eyaculación. Este efecto se acentúa en caso de aplicación tópica de cocaína a nivel peneano. Hay casos descritos de priapismo secundario al consumo de cocaína⁸². También puede producir un cuadro de sexualidad compulsiva, con excesiva preocupación, pérdida de control, denominada "adicción sexual"⁸³. No obstante, a largo plazo puede producir disfunción sexual intensa y amenorrea en mujeres.

b) Cetoacidosis diabética:

La cocaína es una causa precipitante de cetoacidosis diabética, principalmente en pacientes jóvenes. El mecanismo puede estar relacionado con el aumento de catecolaminas producido por la cocaína y el consiguiente efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, como aumento del glucagón, aumento de la glucogenólisis y de la neoglucogénesis hepáticas, así como lipólisis en el músculo esquelético. También hay que valorar la mayor frecuencia de incumplimiento de tratamiento en los pacientes diabéticos consumidores de cocaína⁸⁴.

c) Hiperprolactinemia y ginecomastia:

Estas complicaciones se deben a la depleción dopaminérgica que produce la cocaína a largo plazo o en el síndrome de abstinencia⁸⁵.

6. Complicaciones Obstétricas

A) Complicaciones Fetales

a) *Abruptio placentae*:

El consumo de cocaína durante el embarazo se ha asociado al aumento en el riesgo de *abruptio placentae*, ocurriendo en 2-15% de las consumidoras respecto a un 0'5-1'8% de la población general. Esta complicación se debe al efecto hipertensivo de la cocaína y a un aumento de la contractilidad uterina debido al aumento de adrenalina 86,87.

b) *Partos prematuros, abortos, muerte fetal intraútero e inmadurez fetal*.

Los partos prematuros ocurren entre un 17-29% de las pacientes consumidoras de cocaína según algunas series y puede estar relacionado con el aumento de la oxitocina y la actividad uterina, demostrado en experimentos animales. Además parece que existe asociación entre abortos espontáneos y consumo de cocaína en el primer trimestre, así como aumento de muerte fetal intraútero e inmadurez fetal. Estas complicaciones pueden ser secundarias al efecto vasoconstrictor de la cocaína sobre los vasos uterinos y placentarios con disminución del flujo hacia el feto⁸⁸.

c) *Malformaciones congénitas*:

La cocaína atraviesa fácilmente la barrera placentaria, alcanzándose hasta el 80% de las concentraciones plasmáticas de la madre, y como su eliminación es más lenta, la toxicidad fetal es mayor. Parece que existe asociación entre el consumo materno de cocaína y diversas malformaciones congénitas, entre el 7 y el 17% de los fetos expuestos según distintos estudios. Las complicaciones más frecuentemente descritas son las del tracto urinario⁸⁹. No obstante es importante recordar que en la mayoría de los casos existe un consumo concomitante de alcohol, siendo este último un importante teratógeno.

B) Complicaciones Neonatales

a) *Bajo peso al nacer, microcefalia, infartos cerebrales*:

Estas complicaciones se deben probablemente a la disminución intermitente de flujo placentario producido por la vasoconstricción que provocará una disminución del paso de oxígeno y nutrientes al feto⁹⁰.

b) *Muerte súbita neonatal*:

Existe también mayor riesgo de muerte súbita debido a las alteraciones cardiorrespiratorias, especialmente fases anormales de apnea, así como mayor mortalidad en los dos primeros años de vida en los niños expuestos a la cocaína intraútero⁹¹.

- c) *Síndrome de abstinencia neonatal:*
El síndrome de abstinencia neonatal a la cocaína aparece a las pocas horas de nacer, y se caracteriza por trastornos generales del SNC (irritabilidad, hipertensión, hiperreflexia), respiratorios y digestivos. Estos síntomas aparecen en los dos primeros días y desaparecen en los primeros meses de vida. Puede deberse a un aumento en la estimulación del sistema nervioso central por las catecolaminas o infartos cerebrales⁹².
- d) *Trastornos de la personalidad:*
También se han descrito casos de trastornos de la personalidad, trastornos en el comportamiento, la atención y la afectividad provocados por el efecto nocivo de la cocaína sobre el cerebro del feto, no obstante esta asociación no está demostrada⁹³.

7. Otras complicaciones

A) *Rabdomiolisis*

La rabdomiolisis es una complicación relativamente frecuente del consumo de cocaína y otras drogas de abuso. Se puede producir tras su administración por cualquier vía aunque la mayor parte de los casos descritos son tras la vía intravenosa o crack fumado ya que se alcanzan mayores niveles de cocaína en sangre. El daño muscular se produce en las primeras horas tras el consumo, y

puede ocurrir tras una sola dosis o tras el consumo repetido⁹⁴. Clínicamente se manifiesta con dolor, tumefacción de grupos musculares, impotencia funcional y ocasionalmente síndromes compartimentales. La hipocalcemia es un signo de mal pronóstico. El paso a la sangre de productos de destrucción muscular puede producir hipotensión, coagulación intravascular diseminada y mioglobinuria masiva que puede provocar necrosis tubular e insuficiencia renal aguda, siendo la rabdomiolisis la causa más frecuente de insuficiencia renal en los consumidores de cocaína⁹⁵. En ocasiones puede existir una elevación de las transaminasas, a menudo grave, probablemente por isquemia hepática asociada. El mecanismo de producción no está claro pero puede deberse a isquemia por vasoconstricción. A ello puede colaborar que el estímulo persistente facilita el paso de calcio al interior de las fibras musculares y facilita su destrucción. Otros mecanismos propuestos son la toxicidad directa, hiperpirexia y aumento de la actividad muscular por agitación o convulsiones⁹⁶.

B) *Hipertermia Maligna*

Es una complicación rara pero grave del consumo de cocaína y se caracteriza por un cuadro de

hipertermia, rigidez y agitación parecido al Síndrome Neuro-léptico Maligno. Suele aparecer tras el consumo de dosis bajas de cocaína. Se produce un aumento de la producción de calor por incremento de la actividad muscular y de la disminución de su pérdida por la vasoconstricción. Además, la cocaína aumenta la temperatura corporal por pérdida de control dopaminérgico de receptores hipotálamicos reguladores de la temperatura^{97,98}.

Conclusiones

La cocaína tiene fama de segura si se usó de forma esporádica, no obstante puede producir múltiples complicaciones orgánicas, independientemente de la dosis y forma de administración. Las principales complicaciones son las cardiovasculares y las neurológicas, siendo en algunos casos mortales. Además, puede producir múltiples complicaciones en cualquier parte del organismo. Por lo tanto, aún en presencia de otros factores de riesgo se debe preguntar por el consumo de dicha droga principalmente en adultos jóvenes con infartos, ic-tus o complicaciones en otros territorios vasculares. El diagnóstico es fácil de realizar ya que se puede detectar en orina hasta 48-72 horas tras el consumo, de ahí la importancia de la sospecha clínica, aportando una información de gran valor diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Plan Nacional sobre Drogas. Memoria 2001. Ministerio de Justicia e Interior. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de Drogas, 2001.
- Informe sobre el tratamiento asistencial en la red de atención a las drogodependencias año 2002. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención a las Drogodependencias del Gobierno de Canarias.
- Kennedy J. Coca exotica. The illustrated Story of Cocaine. Rutherford, New Jersey: Fairleigh Dickison University Press; 1985.
- Jatlow PI. Drug of abuse profile: cocaine. Clin Chem. 1987; 33 (11 suppl): 66B-71B.
- Hoffman RS, Henry GC, Howland MA, Weisman RS, Weil L, Goldfrank LR. Association between life-threatening cocaine toxicity and plasma cholinesterase activity. Ann Emerg Med. 1992; 21:247-53.
- Saxon AJ, Calsyn DA, Haver VM, Delaney CJ. Clinical evaluation and use of urine screening for drug abuse. West J Med. 1988; 149: 293-303
- Borne RF, Bedford JA, Buelke JL, Craig CB, Hardin TC, Kibbe AH et al. Biological effects of cocaine, derivatives I: improved synthesis and pharmacologic evaluation of norcocaine. J Pharm Sci 1977;66:119-20
- Qureshi AI, Fareed KS, 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; 103:502-6.
- Mittleman MA, Mintzer D, Maclurre M, Tofler GH, Sherwood JM, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. Circulation 1999; 99:2737-41.
- Minor RL, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. Ann Intern Med 1991; 115:797-806.
- Kloner RA, Hale S, Alker K, Rezcalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. Circulation 1992;85:407-19
- Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW, Willard JE, Popma JJ, Sills Mn et al. Cocaine-induced coronary artery vasoconstriction. N Engl J Med 1989; 321:1557.
- Mo W, Singh AK, Arruda JA, Dunea G. Role of Nitric oxide in cocaine-Induced Acute Hypertension. Am J Hypertens 1998; 11:708-14.

14. Wilbert-Lampen U, Selinger C, Zilker T, Arendt R. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by coincidence with sigma-receptor antagonists. *Circulation* 1998; 98:385-90.
15. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med* 1994; 1:330-9.
16. Heesch CM, Eihelm CR, ristich J, et al. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart* 2000; 83:688-95.
17. Togna G, Tempesta E, Togna AR, Dolci N, Cebo B, Caprino L. Platelet responsiveness and biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in response to in vitro cocaine treatment. *Haemostasis* 1985; 15:100-7.
18. 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; 96:492-6.
19. Simpson RW, Edwards WD. Pathogenesis of cocaine-induced ischemic heart disease. Autopsy in a 21 year old man. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:479-84.
20. Om A, Warner M, Sabri N, Cecich L, Vetrovec G. Frequency of coronary artery disease and left ventricle dysfunction in cocaine user. *Am J Cardiol*.1992; 69:1549-52.
21. Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasoospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1991;47:1553-60
22. Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. *Am J Med* 1998; 94: 608-10.
23. Hale SL, Lehmann MH, Kloner RA. Electrocardiographic abnormalities after acute administration of cocaine in the rat. *Am J Cardiol* 1989;63:1529-30
24. Bauman JL, DiDomenico RJ. Cocaine-induced channelopathies: emerging evidence on the multiple mechanism of sudden death. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7:195-202.
25. Inoue H, Zipes DP. Cocaine-induced supersensitivity and arrhythmogenesis. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:867-74
26. Chakko S. Arrhythmias associated with cocaine abuse. *Card Electrophysiol rev* 2002; 6:168-9.
27. Littmann L, Monroe MH, Svenson RH. Brugada-type electrocardiographic pattern induced by cocaine. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:845-9.
28. Mittleman RE, Wetli CV. Cocaine and sudden natural death. *J Forensic Sci* 1987;32:11-19
29. Andrews P. Cocaethylene toxicity. *J Addict Dis* 1997; 16:75-84.
30. Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smith DF. Cardiovascular effects of cocaine. An autopsy of 40 patients. *Am Heart J* 1988;115: 1068-75
31. Rump AF, Theison M, Klaus W. The pathophysiology of cocaine cardiotoxicity. *Forensic Sci Int* 1995;71:103-115
32. Isner JM, Chokshi SK. Cardiovascular complications of cocaine. *Curr Probl Cardiol* 1991; 16:89-123.
33. Hale SL, Alker KJ, Rezkalla S, Figures G, Kloner RA. Adverse effects of cocaine in cardiovascular dynamics, myocardial blood flow, and coronary artery diameter in an experimental model. *Am Heart J* 1989; 118: 927-933
34. Johnson MN, Karas SP, Hursey TL, Gillis RA, Schaer GL. Cocaine binding produces progressive left ventricular dysfunction. *Circulation* 1989;80 (supl II):II-15
35. Willens HJ, Chakko SC, Kessler KM. Cardiovascular manifestations of cocaine abuse. A case of recurrent dilated cardiomyopathy. *Chest* 1994;106:594
36. Om A, Ellahham S, Ornato JP. Reversibility of cocaine-induced cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1639-41
37. Barth CW, Bray M, Roberts WC. Rupture of ascending aorta during cocaine intoxication. *Am J Cardiol* 1986;57:496
38. Trimarchi M, Nicolai P, Lombardi K, Facchetti F, Morassi ML, Maroldi R, Gregorini G, Specks U. Sinunasal osteocartilaginous necrosis in cocaine abusers: experience in 25 patients. *Am J Rhinol* 2003; 17:33-43. Abstract.
39. Taylor RF, Bernard GR. Airway complications from free-basing cocaine. *Chest* 1989;95:476-7
40. Gordon AS, Moran DT, Jafek BW, Eller PM, Strahan RC. The effect of chronic cocaine abuse on human olfaction. *Arch Otolaryngol head Neck Surg* 1990;116:1415-8
41. Ettinger NA, Albin RJ. A review of respiratory effects of smoking cocaine. *Am J Med* 1989; 87:664-8.
42. Nistal de Paz F, Ordiales J, Allende J, Colubi L. Complicaciones pulmonares ligadas al consumo de cocaína. *An Med Interna* 1999;16:371-9
43. Forrester JM, Steel AW, Waldrom JA. Crack lung: an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathological findings. *Am rev Respir Dis* 1990;142: 462-7
44. Baldwin GC, Choi R, Roth MD, Shay AH, Kleerup EC, Simmons BS et al. Evidence of chronic damage to the pulmonary microcirculation in habitual users of alkaloidal cocaine. *Chest* 2002;121:1231-8
45. Bailey ME, Fraire AE, Grenberg SD, Barnald J, Cagle PT. Pulmonary histopathology in cocaine abusers. *Hum Pathol* 1994; 25:203-7
46. Ferre C, Sirvent JM, Vidaller A. Hemoptisis e infiltrados pulmonares tras intoxicación por crack. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:358
47. García-Rostan, Pérez GM, García F, Puras AM. Pulmonary hemorrhage and antglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after exposure to smoked cocaine (crack): a case report and review of literature. *Pathol Int* 1997; 47:692-7.
48. Rubin RB, Neugarten J. Cocaine associated asthma. *Am J Med* 1990; 88:438-9.
49. Rome LA, Lippmann ML, Dalsey WC, Taggart P, Pomerantz S. Prevalence of cocaine use and its impact on asthma exacerbation in an urban population. *Chest* 2000 ;117.1324-19
50. Tashkin DP, Kleerup EC, Koyal SN, Marques JA, Goldman MD. Acute effects o inhaled and iv cocaine on airway dynamics. *Chest* 1996; 110:904-10.
51. Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and citokine production. *Am J Respir Care Med* 1997; 156:1606-13.
52. Shesser R, Davis C, Edelstein S. Pneumomediastinum and pneumothorax after inhaling alkaloidal cocaine. *Am Emerg Med* 1981;10: 213-5.
53. Adronoy A, Magnusson P. Pneumopericardium from cocaine inhalation. *N Engl Med* 1981; 10:441-2.
54. Orriols R, Muñoz X, Ferrer J, Huget P, Morell F. Cocaine induced Churg Strauss vasculitis. *Eur Respir J* 1996;9:175-177
55. Nadeem S, Nasir N, Israel RH. Löeffler syndrome secondary to crack cocaine. *Chest* 1994; 105: 1599-600.
56. Cuco RA, Yoo QH, Cregler L, Chang JC. Nonfatal pulmonary edema after "freebase" cocaine smoking. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:179-81

57. Delaney K, Hoffman RS. Pulmonary infarction associated with crack cocaine use in a previously healthy 23 year old woman. *Am J Med* 1991; 91:92-4.
58. Patel RC, Dutta D, Schonfeld SA. Free base cocaine use associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Ann Intern Med* 1987;107:186
59. Oubeid M, Bickel JT, Ingram EA, Scott GC. Pulmonary talc granulomatosis in a cocaine sniffer. *Chest* 1990; 98:237-9.
60. Yakel DL, Eisenberg MJ. Pulmonary artery hypertension in chronic intravenous cocaine users. *Am Heart J* 1995;139: 398-9
61. Levine SR, Brust JC, Futrell N, Ho KL, Blake D, Millikan CH. Cerebrovascular complications of the use of the "crack" form of alkaloidal cocaine. *N engl J Med* 1990; 323:699-704
62. Blanco M, Díez-Tejedor E, Vivancos F, Barreiro P. Cocaína y enfermedad cerebrovascular en adultos jóvenes. *Rev Neurol* 1999; 29: 796-800
63. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol* 2000; 7:595-606
64. Powers RH, Madden JA. Vasoconstrictive effects of cocaine, metabolites and structural analogs on cat cerebral arteries. *FASEB J* 1990; 4: 1095. Abstract.
65. Jacobs IG, Roszler MH, Kelly JK, Klein MA, Kling GA. Cocaine abuse: neurovascular complications. *Radiology* 1989; 170:223-7.
66. Fredericks R, Lefkowitz D, Challa V, Troost RT. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Stroke* 1991; 22 .1437-9
67. Green RM, Kelly KM, Gabrielsen T, Levine SR, Vanderzant C. Multiple intracerebral hemorrhages after smoking crack cocaine. *Stroke* 1990; 21:957-962.
68. Conway JE, Tamargo R. Cocaine use is an independent risk factor for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 2338-43.
69. Dhuna A, Pascual Leone, Belgrade M. Cocaine related vascular headaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:803-6
70. Pascual-Leone A, Dhuna A, Altafullah I, Anderson DC. Cocaine-induced seizures. *Neurology* 1990; 40:404-7.
71. Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. *Neurology*; 1991;41:34-8
72. Weiner MD, Rabinstein A, Levin B, Weiner, Shulman. Cocaine-induced persistent dyskinesias. *Neurology* 2001; 56:964-5
73. Muniz AE, Evans T. Acute gastrointestinal manifestations associated with use of crack. *Am J Emerg Med* 2001;19:61-63
74. Domínguez AB, Linares P, Vivas S, Villanueva R, Espinel J, Jorquera et al. Isquemia intestinal en un adulto joven asociada al consumo de cocaína. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:639
75. Yang RD, Han MW, McCarthy JH. Ischemic colitis in a crack abuser. *Dig Dis Sci* 1991; 36:238-240.
76. Gómez M, Cuenca C, Farfan SA, Villalba M, García J. Complicaciones en transportadores intestinales de paquetes con cocaína. Estudio de 215 casos. *Med Clin* 1998; 26:336-7.
77. Campos Franco J, Martínez Rey C, Pérez Becerra E, González Quintela A. Cocaine related fulminant liver failure. *An Med Interna* 2002; 19:365-7
78. Silva MO, Roth KR, Fernández JA. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J Hepatol* 1991; 12:312-5.
79. Bornheim LM. Effect of cytochrome P450 inducers on cocaine-mediated hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 150:158-65.
80. Odeleye OE, Watson RR, Eskelson CD, Earnest D. Enhancement of cocaine-induced hepatotoxicity by ethanol. *Drug Alcohol Depend* 1993; 31:253-63.
81. Wanless IR, Dore S, Gopinath N. Histopathology of cocaine hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1990; 98:497-80.
82. Munarriz R, Hwang J, Goldstein I, Traish AM, Kim NN. Cocaine and ephedrine-induced priapism: case reports and investigation of potential adrenergic mechanisms. *Urology* 2003; 62:187-92
83. Washton AM. Cocaine abuse and compulsive sexuality. *Med Aspects Hum Sexuality* 1989; 23:32-9
84. Burillo-Putzer G, Gálvez Rodríguez, Martín Cabrera F, Mora Quintero ML. Cetoacidosis diabética y consumo de cocaína. *Med Clin* 2003; 120:156-9.
85. Mendelson JH, Mello NK, Teoh SK, Ellingboe J, Cochin J. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:1256-60.
86. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med* 1992; 327: 399-407
87. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal cocaine use and abruptio placentae. *Addiction* 1997; 92:1547-51.
88. Fajemirokun-Oduyei O, Lindow SW. Obstetric implications of cocaine use in pregnancy: a literature review. *Obstet Gynecol* 2003; 112:2-8.
89. Behnke M, Davis D, Garvan CW, Wobie K. The search for congenital malformations in newborns with fetal cocaine exposure. *Pediatrics* 2001; 107: 74.
90. Chasnoff IJ, Bussey ME, Savich R, Stack CM. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. *J Pediatr*. 1986; 108:456-9.
91. Sims MA, Collins KA. Fetal death. A 10-year retrospective study. *Am J Forensic Med Pathol* 2002;22:261-5
92. Mur Sierra A, García-Algar, López Segura. Toxicidad de la cocaína en el recién nacido. Detección y prevalencia. Identificación de factores de susceptibilidad. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 241-6
93. Sharieff GQ. Cocaine intoxication in children and adolescents. *UptoDate* 2004.
94. Roth D, Alarcon FJ, Fernández JA. Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *Ann Intern Med* 1988; 109: 335
95. Zamora-Quezada JC, Dinerman H, Stadecker MJ, Kelly JJ. Muscle and skin infarction after free basing cocaine. *Ann Intern Med* 1988; 108:564-6.
96. Parks JM, Knochel JP. Case report: cocaine associated rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 1989; 297:334-6.
97. Crandall CG, Vongpatanasin W, Victor RG. Mechanism of cocaine-induced hyperthermia in humans. *Ann Intern Med* 2002; 136:785-91
98. Vallina Alvarez E, Suárez Arias R, García Díez A, Arribas Castrillo JM. Síndrome de rhabdomiolisis e hipertermia secundario al consumo de cocaína y/o éxtasis. Comunicación de dos nuevos casos y revisión del problema. *An Med Interna* 2002; 19:85-8.