

## Efectos cardiovasculares de la cocaína

La cocaína ejerce sus diversos efectos adversos, a menudo graves, a través de numerosas vías fisiopatológicas

Autor: Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA *J Am Coll Cardiol* 2017;70:101-13

Página 1



### Resumen

La adicción a la cocaína es una amenaza considerable a la integridad del sistema cardiovascular. La mayoría de las consultas a los servicios de urgencia relacionadas con el consumo de drogas son por motivos cardiovasculares causados por la cocaína. A la inversa de otras drogas adictivas, la cocaína ejerce sus diversos efectos a adversos, a menudo graves, a través de numerosas vías fisiopatológicas. En este artículo se analizan los efectos cardiovasculares de la cocaína y las opciones terapéuticas para los mismos.

### Introducción

El empleo de hojas de cocaína mascadas, ya sea como estimulante o como instrumento de comunicación con los dioses, se registra desde el año 2500 AC. La aceptación de la cocaína en la cultura europea fue mucho más tardía y se reactivó hacia fines del siglo XIX cuando médicos prestigiosos como Sigmund Freud la recomendaron contra la depresión y la indigestión (3). En 1884 se aplicó por primera vez polvo de cocaína disuelto en la córnea de una rana y podría decirse que esto fue el nacimiento de la anestesia local (1).

El empleo de la cocaína continuó a pesar de que en los EEUU se prohibió ya desde 1914, llegando a 2 millones de personas en 2007 (5). Pronto se reconocieron sus numerosos efectos perjudiciales sobre el sistema cardiovascular. En este artículo se describen los conocimientos actuales sobre la compleja relación entre la cocaína y el sistema cardiovascular y se tratan de formular recomendaciones específicas sobre las mejores maneras de enfrentar los efectos tóxicos cardíacos de la cocaína.

### ► FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La cocaína es un alcaloide natural extraído de las hojas de la *Erythroxylum coca*, aislado por primera vez en 1860 (6). Es metabolizada por las esterasas hepáticas y plasmáticas a metabolitos activos e inactivos (7) que son finalmente excretados en la orina (8). El inicio y la duración de los efectos de la cocaína dependen de la vía de empleo. En general, las vías intravenosa e inhalatoria (es decir fumada) tienen inicio de acción muy rápido (segundos) y duración breve (30 min) en relación con la absorción a través de la mucosas (oral, nasal, rectal, vaginal) (9).

La excreción de la cocaína y sus metabolitos es igual por cualquier vía de ingestión; la semivida es de 60- 120 min y la de sus metabolitos es de aproximadamente 4 - 7 hs (7). Estas semividas se pueden prolongar considerablemente con dosis repetidas. (10).

El efecto hemodinámico de la cocaína es dependiente de la dosis

1. Los efectos tóxicos **tempranos** inducen taquicardia e hipertensión; los estadios avanzados muestran más aumentos de la frecuencia cardíaca y la presión arterial (PA).
2. En etapas **tardías** se halla un efecto depresivo significativo, con bradicardia e insuficiencia circulatoria graves (11). Debido a que algunos metabolitos de la cocaína continúan activos, podrían ejercer efectos cardiovasculares similares a los de la droga (12).

### ► HIPERTENSIÓN

La cocaína potencia los efectos simpáticos agudos sobre el sistema cardiovascular(46), con los consiguientes aumentos de los efectos inotrópicos y cronotrópicos y el aumento de la vasoconstricción periférica. Esta respuesta vasoconstrictora también es afectada por el aumento de los valores de endotelina-1 (16), la afectación de la

vasorrelajación inducida por la acetilcolina (17), el trastorno del manejo del calcio intracelular (19) y el bloqueo de la óxido nítrico (ON) sintasa (18).

Además, se halló que la vasoconstricción de lechos arteriales específicos era inducida por el efecto bloqueador de los canales de sodio por la cocaína (44). En un estudio clínico, la administración intranasal de 2 mg/kg de cocaína produjo aumento agudo del 10% - 25% de la presión arterial (23).

Existe profusa evidencia de la posible inducción de hipertensión crónica en adictos a la cocaína; esta induce daño endotelial y aumenta la fibrosis vascular (49). Además se demostró hipertrofia cardíaca y fibrosis mesangial renal en autopsias de adictos a la cocaína (50).

Sin embargo, se halló solo un 20% de prevalencia de hipertensión crónica en un estudio efectuado con 301 adictos a la cocaína (51). En el estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*), que investigó los efectos cardiovasculares alejados de la drogadicción en 3848 participantes, no se encontraron diferencias en las tasas de hipertensión crónica en los 1471 adictos a la cocaína durante 7 años en relación con el resto de la cohorte (52). No hay datos que expliquen esta controversia.

---

## ► DISECCIÓN AÓRTICA

En el *International Registry for Aortic Dissection* (IRAD), que obtuvo datos de 17 centros internacionales, la prevalencia de adictos a la cocaína entre los casos de sección aórtica (DA) aguda fue de solo el 0,5% (53), pero dos estudios unicéntricos (54,55) informaron el 37% y el 9,8% de prevalencia de adicción a la cocaína en casos de DA aguda, la mayoría en pacientes jóvenes (media de edad  $41 \pm 8,8$  años y  $47 \pm 6,8$  años, respectivamente). La cocaína indujo apoptosis celular y necrosis en el músculo liso vascular con la consiguiente debilitación de la pared vascular (20).

Un estudio ecocardiográfico efectuado en adictos a la cocaína mostró reducción de la elasticidad aórtica, aumento de las dimensiones de la aorta torácica y rigidez en relación con personas normales de control (57). También es necesario considerar la vía de consumo de la cocaína. Hue et al. (54) publicaron que 13 de 14 pacientes con DA aguda relacionada con DA fumaban crack.

El inicio rápido de acción de la cocaína fumada desencadena una respuesta hemodinámica aguda y su corta duración de acción induce el empleo frecuente a intervalos cortos (58), exponiendo al paciente a repetidos episodios de estrés hemodinámico.

---

## ► ISQUEMIA E INFARTO DEL MIOCARDIO Y ENFOQUE DEL DOLOR PRECORDIAL

*El riesgo de infarto del miocardio (IM) aumenta hasta 24 veces en la primera hora posterior al abuso de consumo de cocaína*

La isquemia del miocardio inducida por la cocaína se produce por aumento de la demanda de oxígeno miocárdico como resultado del aumento del efecto inotrópico y cronotrópico (15), que se acompaña inapropiadamente por vasoconstricción coronaria y un estado protrombótico.

La aterosclerosis acelerada en adictos a la cocaína se demostró en un estudio de autopsias que comparó entre los no adictos y los adictos a la cocaína que murieron con trombosis coronaria aguda (27). Se halló aumento de la cantidad de mastocitos por segmento coronario en los adictos, sugestiva de un estado inflamatorio local aumentado.

Sin embargo, no se ajustó entre los grupos para un importante factor de confusión como el tabaquismo (27). Otro estudio a gran escala de autopsias demostró enfermedad coronaria a nivel epicárdico en el 28% y enfermedad de los pequeños vasos en el 42% de las muertes súbitas relacionadas con la cocaína. Un mecanismo inusual para la trombosis coronaria, la erosión de placa, también se halló en los adictos a la cocaína (28).

Considerando el efecto prejudicial que la cocaína puede tener sobre el equilibrio del aporte y la demanda de oxígeno, no es sorprendente que la **precordialgia** sea el motivo de consulta en los adictos en los servicios de urgencia (59) y que el riesgo de infarto del miocardio (IM) aumentara hasta **24 veces** en la primera hora posterior al abuso de consumo de cocaína (60).

El diagnóstico de IM relacionado con la cocaína puede ser difícil. La mayoría de estos pacientes tienen un electrocardiograma (ECG) patológico (61,62) y aumento de la creatinina cinasa (62,63) (aunque la troponina cardíaca identifica con mayor exactitud los casos de IM) (64). Además, no todo dolor relacionado con la cocaína es cardíaco; puede ser, por ejemplo, de origen pleurítico o musculoesquelético. (66,67).

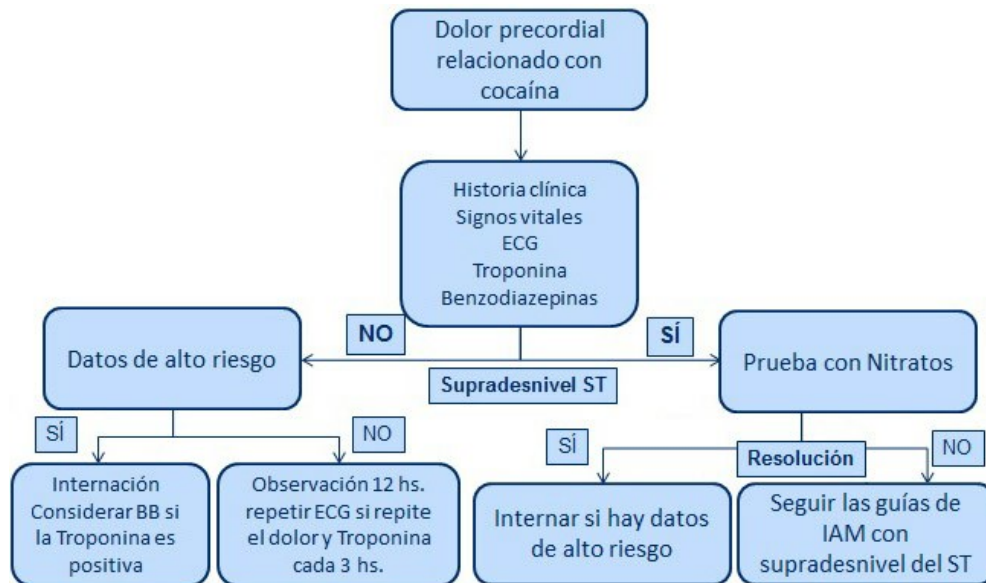
Weber et al. (61) efectuaron un estudio prospectivo con 344 adictos a la cocaína evaluados por dolor precordial. Los pacientes de alto riesgo (supradesnivel ST >1 mm, aumento de la troponina cardíaca, precordialgia recurrente e inestabilidad hemodinámica) fueron hospitalizados. A los 302 pacientes restantes se los controló en el servicio de

urgencias con ECG y troponina cardíaca durante 12 hs antes de darles el alta.

Durante un seguimiento de 30 días, no hubo mortalidad en este grupo y sólo el 1,6% sufrieron IM (61). Debido a que las complicaciones tienden a aparecer poco después de la consulta, aunque el paciente sufra un IM (68), estos y otros datos (69) avalaron la seguridad del enfoque de 12 hs de observación en la precordialgia relacionada con la cocaína, enfoque también sugerido por las recomendaciones de 2012 del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA). (70). Es importante señalar que el supradesnivel ST es prevalente entre los adictos a la cocaína y por ello la definición de “pacientes de alto riesgo” es menos confiable.

La base para tratar con nitratos (73), fentolamina (bloqueador del receptor  $\alpha$ ) (23) o verapamilo (bloqueador de los canales de calcio) (74) la precordialgia relacionada con la cocaína proviene de estudios que muestran retroceso de la **vasoconstricción** coronaria con cualquiera de estos fármacos en el ambiente controlado del laboratorio de cateterismo cardíaco.

Se debe tener en cuenta que, a pesar de que se demostró vasoconstricción coronaria, ninguno de los participantes en estos estudios clínicos sufrió precordialgia y que cada uno de estos fármacos indujo taquicardia significativa (23, 73, 74), que podría agravar la demanda de oxígeno miocárdico en pacientes expuestos a la cocaína.



### ► TRATAMIENTO CON $\beta$ -BLOQUEANTES.

Considerando los efectos hemodinámicos favorables de los  $\beta$ -bloqueantes, el enfoque general del tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes tras la exposición a la cocaína fue inicialmente positivo (75,76).

Un caso clínico en 1985 (77) sugirió que el bloqueo selectivo de los b-receptores podría producir **hipertensión paradójica** debida a la estimulación del receptor sin oposición. Otro efecto perjudicial de los  $\beta$ -bloqueantes sugerido es la **vasoconstricción coronaria**, confirmada por estudios en animales (80), si bien en estos no se halló que la cocaína sola, sin propanolol, indujera vasoconstricción coronaria.

En varios estudios clínicos no se demostró que el propanolol tuviera efecto sobre la vasoconstricción coronaria inducida por la cocaína, si bien no se hallaron efectos sobre la PA ni taquicardia (81, 82). Se sugirió que el informe del caso de un paciente tratado con metoprolol tras consumir 1000 mg de cocaína y que sufrió **colapso cardiovascular y muerte** (83) sería un ejemplo de la posible relación perjudicial entre la cocaína y los  $\beta$ -bloqueantes, aunque el paciente no experimentó aumento de la PA tras el tratamiento con metoprolol y además había consumido una dosis alta de cocaína, que podría haber sido responsable del colapso.

Como resultado de esta idea, una declaración científica de la ACC/AHA sobre el tratamiento de la precordialgia y el IM asociados con la cocaína en 2008 recomendó **no emplear** tratamiento con  $\beta$  bloqueantes en estos pacientes (84).

Sin embargo, ya sea debido a la falta de observancia de estas recomendaciones o a que no todos los pacientes revelan su adicción a la cocaína cuando están recibiendo tratamiento de urgencia, se publicaron informes sobre numerosos pacientes tratados con  $\beta$ -bloqueantes tras la exposición a la cocaína que generalmente mostraron efectos cardiovasculares neutros o favorables (85–87). Además, estudios prospectivos sobre la seguridad de los  $\beta$ -bloqueantes en pacientes expuestos a la cocaína mostraron también resultados favorables (88,89).

Las recomendaciones de 2012 de la ACC/AHA afirman que los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos se podrían considerar en pacientes con hipertensión o taquicardia persistentes tras el empleo de cocaína, siempre y cuando recibieran tratamiento con un vasodilatador (70).

Los  $\beta$ -bloqueantes son un tratamiento esencial para mitigar los estados hiperadrenérgicos, disminuyen la demanda de oxígeno y se consideran un tratamiento que puede salvar vidas en la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca (IC) y las miocardiopatías.

La respuesta hipertensiva como consecuencia de la  $\alpha$ -estimulación sin oposición tras el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes en pacientes expuestos a la cocaína se ve raras veces o incluso puede ser la opuesta. Asimismo, se puede encontrar evidencia indirecta de la **seguridad** de los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos en la vasoconstricción coronaria inducida por la cocaína en un estudio retrospectivo en el que el aumento de la troponina fue similar en pacientes tratados o no tratados con  $\beta$ -bloqueantes (86).

---

### ► ENFOQUE DE LA PRECORDIALGIA INDUCIDA POR LA COCAÍNA

Cuando un paciente consulta por precordialgia relacionada con la cocaína se lo debe evaluar primero con la anamnesis, el examen físico y los signos vitales, seguidos por el ECG y la troponina cardíaca. Los pacientes que continúan con supradesnivel ST en el ECG deben ser derivados directamente para efectuar una **arteriografía coronaria** con posible angioplastia y colocación de un stent (70).

Los adictos a la cocaína que recibieron un stent, tuvieron aumento del riesgo de **trombosis** (91), ya sea por el efecto protrombótico del abuso continuo de la cocaína o por la falta de adherencia al tratamiento antiplaquetario y por eso se debe elegir el tipo de stent en consecuencia. Aunque los stents liberadores de fármacos se emplean ocasionalmente para tratar a los adictos a la cocaína (92), la mayoría de estos reciben los stents metálicos (93), que son los recomendados por las declaraciones científicas de la ACC/AHA 2008 y 2012 para los adictos a la cocaína (70,84).

Los autores de este artículo emplean stents metálicos simples y, de ser necesario, clopidogrel. Asimismo, examinan la función plaquetaria antes del alta para descartar resistencia al clopidogrel. El tratamiento con fibrinolíticos frente a un presunto IM se debe sopesar con el riesgo de DA relacionado con la cocaína. Los pacientes con características de alto riesgo serán hospitalizados con monitoreo estricto.

- La gran mayoría de los pacientes de **bajo riesgo** se pueden controlar con ECG repetidos y troponinas cardíacas durante 12 hs. Aquellos que tienen un estado hiperexcitable con taquicardia e hipertensión deben recibir benzodiacepinas intravenosas (84).
- A pesar de las recomendaciones actuales y tras repasar los datos mencionados antes los autores aconsejan considerar los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos en los pacientes post IM tanto agudos como crónicos. Otros fármacos, como los antiplaquetarios y los anticoagulantes, se deben emplear según las recomendaciones aceptadas y considerando el riesgo de DA en los adictos a la cocaína.

---

### ► MIOCARDIOPATÍA, MIOCARDITIS E INSUFICIENCIA CARDÍACA

Aunque las cicatrices miocárdicas se consideran como causa principal de la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) en adictos a la cocaína, experimentos en animales (95) y en seres humanos (96) mostraron que la administración de cocaína intracoronaria causaba aumento agudo de las presiones del VI, dilatación del VI y disminución de su contractilidad. Estos resultados coinciden con los informes de casos de pacientes expuestos a la cocaína que experimentaron el inicio agudo de IC con arterias coronarias normales en la arteriografía (97,98). Igualmente, se informó IC crónica y disfunción del VI en adictos a la cocaína sin cardiopatía isquémica (99).

La fisiopatología detrás de estos datos incluye descarga adrenérgica inducida por la cocaína (46), un trastorno similar a la miocardiopatía inducida por el feocromocitoma y la miocardiopatía de Takotsubo (informada en adictos a la cocaína [100]).

Un complejo informe sobre los datos histológicos e inmunohistoquímicos hallados en la miocardiopatía inducida por cocaína versus la miocardiopatía dilatada idiopática mostró aumento significativo del volumen de los miocitos y de las especies reactivas del oxígeno en la miocardiopatía inducida por cocaína, aunque los resultados de la resonancia magnética fueron comparables entre ambos grupos (104). La cocaína induce miocarditis a través de altas concentraciones de catecolaminas, creando necrosis miocárdica y reacción inmunitaria o a través de la inducción de miocarditis eosinófila (30).

---

### ► ARRITMIAS

⋮ *Dosis altas de cocaína prolongan el intervalo QT*

La gran frecuencia de corazones de aspecto normal en casos de mortalidad relacionada con la cocaína (108) probablemente sea debida a arritmias. El aumento del tono simpático inducido por la cocaína se relaciona con el aumento del riesgo de arritmias cardíacas (32,109). Combinado con la inducción de isquemia miocárdica y repolarización cardíaca prolongada, este aumento del tono simpático podría inducir ectopias ventriculares, prolongación

del intervalo QT, torsade de pointes y fibrilación ventricular (FV) (33,68).

Las lesiones miocárdicas causadas por miocarditis inducida por la cocaína podrían producir arritmias ventriculares, ya sea en la fase aguda o después de la recuperación (110).

La cocaína es un potente bloqueador miocárdico de los canales iónicos de las corrientes de sodio, potasio y calcio. La inhibición de los canales de sodio dependientes del voltaje causa mayor lentitud de la conducción e incluso total falta de excitabilidad (39). A su vez, la taquicardia inducida por la cocaína podría exacerbar el bloqueo de los canales de sodio. El efecto bloqueante del sodio de la cocaína podría también aumentar la dispersión miocárdica de la repolarización en personas susceptibles, produciendo supradesnivel del segmento ST tipo Brugada y predisposición a la FV (36).

Se observó un efecto de la cocaína dependiente de la dosis sobre los canales de sodio; en una serie de casos de paros cardíacos relacionados con la cocaína, se hallaron asistolia cardíaca en pacientes expuestos a dosis altas del fármaco y supradesnivel ST tipo Brugada y FV en pacientes expuestos a dosis bajas (41). Los efectos bloqueantes de los canales de sodio se intensificaron en circunstancias a menudo halladas en la adicción a la cocaína; el aumento de la acidez, como resultado de isquemia local o del efecto sistémico de la cocaína (111), aumentó el efecto de la cocaína sobre los canales de sodio (112).

Asimismo, el **cocaetileno**, un subproducto del consumo conjunto de cocaína y alcohol, agrava la inhibición de los canales iónicos cardíacos (113). Opuesto al efecto de los canales de sodio sobre la despolarización, el efecto inhibitorio de la cocaína sobre el canal de potasio repolarizante codificado como KCNH2 produce prolongación del intervalo QT, posdespolarizaciones precoces, taquiarritmias ventriculares (35).

También el consumo de alcohol y la producción de cocaetileno aumenta el bloqueo de los canales de potasio y la prolongación de QT (114), efectos que se podrían agravar por el consumo de metadona, que prolonga el intervalo QT y es empleada a menudo por los adictos a la cocaína (115).

En resumen, dosis altas de cocaína prolongan el **intervalo QT** a través del efecto inhibitorio de la droga sobre los canales de potasio y de calcio, y simultáneamente causan **bradicardia** debido al bloqueo de los canales de sodio, alteración que predispone a los *torsade de pointes*.

La **hipertermia** inducida por la cocaína, ya sea por un estado hipermetabólico (117) o debido a la insuficiente disipación del calor (38), es otro efecto sistémico importante de la droga. (118). Se demostraron diversos cambios electrocardiográficos y arritmias cardíacas en la hipertermia relacionada con la cocaína (78), así como en la no relacionada con esta (119). Este mecanismo podría explicar la mayor frecuencia de mortalidad asociada con la cocaína en ambientes cálidos (118). Por último, el efecto bloqueador nervioso de la droga podría afectar directamente el sistema neurovegetativo con bloqueo nervioso y bradicardia paradójica (40).

### ► ENFOQUE DE LAS ARRITMIAS INDUCIDAS POR LA COCAÍNA

Se debe evaluar primero el estado general del paciente, incluido el grado de excitabilidad, la temperatura corporal, la estabilidad hemodinámica, el pH y la presencia de isquemia (40). Se recomienda ECG inmediato y monitoreo continuo del mismo durante el período inicial de evaluación. Se debe buscar si hay prolongación del intervalo QT y desequilibrio electrolítico.

En el caso de **hipertermia**, se debe iniciar el enfriamiento. El tratamiento con bicarbonato de sodio contrarresta el efecto bloqueante del sodio que tiene la cocaína, a la par que corrige el aumento de la acidez (120). El aumento del tono simpático se debe tratar con benzodiazepinas (84).

Los **β-bloqueantes** no selectivos son útiles en este contexto. Debido a que la mayoría de los pacientes reaccionan bien a este tratamiento, habitualmente no se necesitan medicamentos antiarrítmicos y si se emplean, debe ser con cautela. Al ser el mecanismo de acción de los medicamentos Clase 1A/1C similar al de la cocaína, se deben evitar (112).

La **lidocaína** podría ser una alternativa segura en caso de arritmias ventriculares prolongadas (121).

No hay datos sobre la eficacia y seguridad de la **amiodarona** (122).

La emulsión de lípidos intravenosa puede ser útil en casos extremos de intoxicación con cocaína (124).

---

### ► HIPERTENSIÓN PULMONAR

Un estudio retrospectivo de 340 pacientes con hipertensión pulmonar (126) demostró que los que sufrían hipertensión pulmonar idiopática tenían 10 veces más probabilidades de tener antecedentes de empleo de drogas estimulantes que los pacientes con hipertensión pulmonar y un factor de riesgo conocido. No obstante, los datos específicos sobre la hipertensión pulmonar inducida por la cocaína son menos concluyentes. Un estudio sobre el efecto agudo de la cocaína intravenosa sobre la vasculatura pulmonar mostró que la cocaína no produjo aumento de la presión arterial pulmonar (127); sin embargo los fumadores crónicos de crack tenían aumento del riesgo de hipertensión pulmonar (128).

## ► VASCULITIS

Las lesiones destructivas de la línea media inducidas por la cocaína se mencionaron pocas veces (132,133) y se las puede atribuir a vasoconstricción intensa, isquemia de la mucosa nasal, lesión traumática repetida causada por cristales de cocaína insuflada e infecciones locales recidivantes, pero también a **vasculitis con anticuerpos** citoplasmáticos antineutrófilos positivos (ANCA por las siglas del inglés), (antes enfermedad de Wegener) (133).

Otro tipo de vasculitis ANCA–positiva relacionada con la cocaína tiene características más sistémicas, con fiebre, lesiones purpúricas de la piel, lesión renal aguda y glomerulonefritis (134). Es importante saber que la relación entre cocaína y vasculitis se confunde, ya que ambos tipos de vasculitis se relacionan con el adulterante **levamisol**, que induce la producción de autoanticuerpos (133,134). El tema necesita más investigación.

## ► ACCIDENTE CARDIOVASCULAR (ACV)

Registros unicéntricos demostraron aumento de la frecuencia de adicción a la cocaína en pacientes con ACV tanto isquémico como hemorrágico (135,136), especialmente en los <60 años. Un modelo de regresión logística en > 3.000.000 de pacientes hospitalizados confirma estos datos (137).

Los mecanismos que participan en el ACV relacionado con la cocaína son:

- hipertensión aguda(15)
- disfunción endotelial y el daño vascular (17)
- estado protrombótico (24)
- alteración del flujo sanguíneo cerebral (45)
- vasoconstricción de las arterias cerebrales inducida por el efecto bloqueador de sodio de la cocaína (44).

Un estudio de casos y controles con más de 1000 pacientes con ACV mostró que aunque una proporción similar de participantes en ambos grupos estaban expuestos a la cocaína, el momento del empleo de la misma (< 24 hs antes) se relacionó con el comienzo del ACV (138).

Sin embargo, solo 26 de los 1090 casos de ACV estaban relacionados con el empleo de cocaína, observación similar a la de estudios anteriores que demuestran una relación contradictoria entre la cocaína y el riesgo de ACV (139). Las recomendaciones de la AHA 2015 para el tratamiento de la hemorragia intracraneal espontánea (141) aconsejan la pesquisa toxicológica en todos los pacientes.

## ► CONCLUSIONES

La adicción a la cocaína es una amenaza considerable a la integridad del sistema cardiovascular. En contraste con otras drogas, como la heroína o las metamphetamineas que ejercen sus efectos perjudiciales a través de un mecanismo limitado, la cocaína tiene numerosas vías fisiopatológicas por las que afecta el sistema cardiovascular. La cocaína también es muy adictiva e influye significativamente sobre la conducta (145). Informes desalentadores sobre la prevalencia actual de la adicción en adolescentes (146), podrían aumentar la conciencia de los posibles efectos perjudiciales a futuro de esta peligrosa droga.

Resumen y comentario objetivo: Dr. Ricardo Ferreira

## Referencias bibliográficas

1. Gärtner G. Die Entdeckung der Lokalanästhesie. Vienna, Austria: Der neue Tag, 1919.
2. Cartmell LW, Aufderheide AC, Springfield A, Arriaza B. The frequency and antiquity of prehistoric coca-leaf-chewing practices in Northern Chile: radioimmunoassay of a cocaine metabolite in human-mummy hair. *Lat Am Antiq* 1991;2:260–8.
3. Freud S. A contribution to the knowledge of the effect of cocaine, Vienna Medical Weekly, January, 1885. In: Byck R, editor. Cocaine Papers. New York, NY: Stonehill Publishing Co., 1974.
4. Hammond WA. Coca: its preparations and their therapeutical qualities with some remarks on the so-called "cocaine habit." In: Byck R, editor. Cocaine Papers. New York, NY, 1974:177–93.
5. Drugs, brains, and behavior: the science of addiction. National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse. 2014. National Institutes of Health Pub No. 14-5605. Available at: [https:// www.drugabuse.gov/sites/default/files/soa\\_2014.pdf](https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/soa_2014.pdf). Accessed May 10, 2017.
6. Wohler V. Fortsetzung der Untersuchungen über die Coca und das Cocaïn. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 1862;121:372–5.
7. Inaba T, Stewart DJ, Kalow W. Metabolism of cocaine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23: 547–52.

8. Ambre J, Fischman M, Ruo TI. Urinary excretion of ecgonine methyl ester, a major metabolite of cocaine in humans. *J Anal Toxicol* 1984;8:23–5.
9. Perez-Reyes M, Di Guiseppi S, Ondrusek G, Jeffcoat AR, Cook CE. Free-base cocaine smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32: 459–65.
10. Jufer RA, Wstadik A, Walsh SL, Levine BS, Cone EJ. Elimination of cocaine and metabolites in plasma, saliva, and urine following repeated oral administration to human volunteers. *J Anal Toxicol* 2000; 24:467–77.
11. Gay GR. Clinical management of acute and chronic cocaine poisoning. *Ann Emerg Med* 1982; 11:562–72.
12. Hawks RL, Kopin IJ, Colburn RW, Thoa NB. Norcocaine: a pharmacologically active metabolite of cocaine found in brain. *Life Sci* 1974; 15: 2189–95.
13. Jones SR, Garris PA, Wightman RM. Different effects of cocaine and nomifensine on dopamine uptake in the caudate-putamen and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:396–403.
14. Venton BJ, Seipel AT, Phillips PE, et al. Cocaine increases dopamine release by mobilization of a synapsin-dependent reserve pool. *J Neurosci* 2006; 26:3206–9.
15. Egashira K, Morgan KG, Morgan JP. Effects of cocaine on excitation-contraction coupling of aortic smooth muscle from the ferret. *J Clin Invest* 1991; 87:1322–8.
16. Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by incubation with s-receptor antagonists. *Circulation* 1998; 98:385–90.
17. Havranek EP, Nademanee K, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Endothelium-dependent vasorelaxation is impaired in cocaine arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1168–74.
18. Mo W, Singh AK, Arruda JA, Dunea G. Role of nitric oxide in cocaine-induced acute hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:708–14.
19. Perreault CL, Morgan KG, Morgan JP. Effects of cocaine on intracellular calcium handling in cardiac and vascular smooth muscle. *NIDA Res Monogr* 1991;108:139–53.
20. Su J, Li J, Li W, Altura B, Altura B. Cocaine induces apoptosis in primary cultured rat aortic vascular smooth muscle cells: possible relationship to aortic dissection, atherosclerosis, and hypertension. *Int J Toxicol* 2004; 23:233–7.
21. Ramondo AB, Mistrorigo F, Angelini A. Intimal hyperplasia and cystic medial necrosis as substrate of acute coronary syndrome in a cocaine abuser: an in vivo/ex vivo pathological correlation. *Heart* 2009; 95:82.
22. Wilmink TB, Quick CR, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 30:1099–105.
23. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr., et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989; 321:1557–62.
24. Rezkalla SH, Mazza JJ, Kloner RA, Tillema V, Chang SH. Effects of cocaine on human platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1993; 72:243–6.
25. Siegel AJ, Mendelson JH, Sholar MB, et al. Effect of cocaine usage on C-reactive protein, von Willebrand factor, and fibrinogen. *Am J Cardiol* 2002; 89:1133–5.
26. Moliterno DJ, Lange RA, Gerard RD, Willard JE, Lackner C, Hillis LD. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombolysis and thrombolysis. *Am J Med* 1994; 6:492–6.
27. 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; 17:1553–60.
28. Lucena J, Blanco M, Jurado C, et al. Cocaine related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain. *Eur Heart J* 2010; 31:318–29.
29. Steinhauer JR, Caulfield JB. Spontaneous coronary artery dissection associated with cocaine use: a case report and brief review. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:141–5.
30. Isner JM, Estes NA III, Thompson PD, et al. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986; 315:1438–43.
31. Remondino A, Kwon SH, Communal C, et al. b-Adrenergic receptor-stimulated apoptosis in cardiac myocytes is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH2-terminal kinase-dependent activation of the mitochondrial pathway. *Circ Res* 2003; 92:136–8.
32. Nahas GG, Trouvé R, Manger WM. Cocaine, catecholamines and cardiac toxicity. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1990; 94:77–81.
33. Billman GE, Hoskins RS. Cocaine-induced ventricular fibrillation: protection afforded by the calcium antagonist verapamil. *FASEB J* 1988; 2: 2990–5.
34. Shih RD, Hollander JE, Burstein JL, Nelson LS, Hoffman RS, Quick AM. Clinical safety of lidocaine in patients with cocaine-associated myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1995;26: 702–6.
35. Ferreira S, Crumb WJ Jr., Carlton CG, Clarkson CW. Effects of cocaine and its major metabolites on the HERG-encoded potassium channel. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299:220–6.
36. O'Leary ME, Hancox JC. Role of voltage-gated sodium, potassium and calcium channels in the development of cocaine-associated cardiac arrhythmias. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:427–42.
37. Clarkson CW, Xu YQ, Chang C, Follmer CH. Analysis of the ionic basis for cocaine's biphasic effect on action potential duration in guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 667–78.

38. Crandall CG, Vongpatanasin W, Victor RG. Mechanism of cocaine-induced hyperthermia in humans. *Ann Intern Med* 2002; 136:785–91.
39. Crumb WJ Jr., Clarkson CW. Characterization of cocaine-induced block of cardiac sodium channels. *Biophys J* 1990;57:589–99.
40. Hoffman RS. Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 448–57.
41. El Mazloum R, Snenghi R, Zorzi A, et al. Out-of-hospital cardiac arrest after acute cocaine intoxication associated with Brugada ECG patterns: insights into pathophysiologic mechanisms and implications for therapy. *Int J Cardiol* 2015; 195:245–9.
42. Álvarez Díaz H, Mariño Callejo AI, García Rodríguez JF, Rodríguez Pazos L, Gómez Buela I, Bermejo Barrera AM. ANCA-positive vasculitis induced by levamisole-adulterated cocaine and nephrotic syndrome: the kidney as an unusual target. *Am J Case Rep* 2013; 14:557–61.
43. Karch SB, Mari F, Bartolini V, Bertol E. Aminorex poisoning in cocaine abusers. *Int J Cardiol* 2012; 158:344–6.
44. Albuquerque ML, Kurth CD. Cocaine constricts immature cerebral arterioles by a local anesthetic mechanism. *Eur J Pharmacol* 1993; 249:215–20.
45. Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1988; 152:641–8.
46. Vongpatanasin W, Mansour Y, Chavoshan B, Arbique D, Victor RG. Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action. *Circulation* 1999; 100:497–502.
47. Snyder SH. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992; 257:494–6.
48. Itzhak Y. Nitric oxide (NO) synthase inhibitors abolish cocaine-induced toxicity in mice. *Neuropharmacology* 1993; 32:1069–70.
49. Fogo A, Superdock KR, Atkinson JB. Severe arteriosclerosis in the kidney of a cocaine addict. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:513–5.
50. Kibayashi K, Mastro AR, Hirsch CS. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. *Hum Pathol* 1995; 26: 659–63.
51. Brecklin CS, Gopaniuk-Folga A, Kravetz T, et al. Prevalence of hypertension in chronic cocaine users. *Am J Hypertens* 1998; 11:1279–83.
52. Braun BL, Murray DM, Sidney S. Lifetime cocaine use and cardiovascular characteristics among young adults: the CARDIA study. *Am J Public Health* 1997;87:629–34.
53. Eagle KA, Isselbacher EM, DeSanctis RW, International Registry for Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Cocaine-related aortic dissection in perspective. *Circulation* 2002; 105:1529–30.
54. Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD. Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation* 2002; 105:1592–5.
55. Daniel JC, Huynh TT, Zhou W, et al. Acute aortic dissection associated with use of cocaine. *J Vasc Surg* 2007; 46:427–33.
56. Dabbouseh NM, Ardeit A. Cocaine mediated apoptosis of vascular cells as a mechanism for carotid artery dissection leading to ischemic stroke. *Med Hypotheses* 2011; 77:201–3.
57. Bigi MA, Aslani A, Mehrpour M. Effect of chronic cocaine abuse on the elastic properties of aorta. *Echocardiography* 2008; 25:308–11.
58. Hall WC, Talbert RL, Ereshesky L. Cocaine abuse and its treatment. *Pharmacotherapy* 1990; 10:47–65.
59. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med* 1990; 88:325–31.
60. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999; 99:2737–41.
61. 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; 348:510–7.
62. 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: 873–7.
63. 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; 115:277–82.
64. Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 245–52.
65. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med* 1994; 1:330–9.
66. Rubin RB, Neugarten J. Cocaine-induced rhabdomyolysis masquerading as myocardial ischemia. *Am J Med* 1989; 86:551–3.
67. Tashkin DP, Khalsa ME, Gorelick D, et al. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:92–100.



68. Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC Jr. Cocaine-associated myocardial infarction. Mortality and complications. *Arch Intern Med* 1995; 155:1081–6.
69. Chase M, Brown AM, Robey JL, et al. Application of the TIMI risk score in ED patients with cocaine-associated chest pain. *Am J Emerg Med* 2007; 25:1015–8.
70. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:e179–348.
71. 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;33:639–45.
72. Walsh K, Chang AM, Perrone J, et al. Coronary computerized tomography angiography for rapid discharge of low-risk patients with cocaine-associated chest pain. *J Med Toxicol* 2009;5: 111–9.
73. Brogan WC III, Lange RA, Kim AS, Moliterno DJ, Hillis LD. Alleviation of cocaine induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:581–6.
74. Negus BH, Willard JE, Hillis LD, et al. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction with intravenous verapamil. *Am J Cardiol* 1994; 73: 510–3.
75. Rappolt RT Sr., Gray GR, Inaba DS. Letter: Propranolol in the treatment of cardiopressor effect of cocaine. *N Engl J Med* 1976; 295:448.
76. Rappolt RT, Gay GR, Inaba DS. Propranolol: a specific antagonist to cocaine. *Clin Toxicol* 1977; 10:265–71.
77. Ramoska E, Sacchetti AD. Propranolol-induced hypertension in treatment of cocaine intoxication. *Ann Emerg Med* 1985; 14:1112–3.
78. Catravas JD, Waters IW. Acute cocaine intoxication in the conscious dog: studies on the mechanism of lethality. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217:350–6.
79. Guinn MM, Bedford JA, Wilson MC. Antagonism of intravenous cocaine lethality in nonhuman primates. *Clin Toxicol* 1980; 16: 499–508.
80. Vargas R, Gillis RA, Ramwell PW. Propranolol promotes cocaine-induced spasm of porcine coronary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257: 644–6.
81. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med* 1990;112:897–903.
82. Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. *Am J Med* 1993; 94:608–10.
83. Fareed FN, Chan G, Hoffman RS. Death temporally related to the use of a beta adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction. *J Med Toxicol* 2007; 3: 169–72.
84. McCord J, Jneid H, Hollander JE, et al. 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; 117:1897–907.
85. Rangel C, Shu RG, Lazar LD, Vittinghoff E, Hsue PY, Marcus GM. Beta-blockers for chest pain associated with recent cocaine use. *Arch Intern Med* 2010; 170:874–9.
86. Ibrahim M, Maselli DJ, Hasan R. Safety of b-blockers in the acute management of cocaine associated chest pain. *Am J Emerg Med* 2013; 31:989.
87. Dattilo PB, Haijpern SM, Fearon K, Sohal D, Nordin C. b-Blockers are associated with reduced risk of myocardial infarction after cocaine use. *Ann Emerg Med* 2008; 51:117–25.
88. Hoskins MH, Leleiko RM, Ramos JJ, Sola S, Caneer PM, Khan BV. Effects of labetalol on hemodynamic parameters and soluble biomarkers of inflammation in acute coronary syndrome in patients with active cocaine use. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15:47–52.
89. Sofuoglu M, Brown S, Babb DA, Pentel PR, Hatsukami DK. Effects of labetalol treatment on the physiological and subjective response to smoked cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65:255–9.
90. Sand IC, Brody SL, Wrenn KD, Slovis CM. Experience with esmolol for the treatment of cocaine-associated cardiovascular complications. *Am J Emerg Med* 1991; 9:161–3.
91. 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; 154:159–64.
92. Mongeon FP, Rinfret S. Left main coronary artery occlusion with myocardial infarction in a cocaine user. Successful angioplasty with a drug eluting stent. *Can J Cardiol* 2008; 24:e30–2.
93. Shah P, Vasudev R, Abuarqoub AH, Shamoon F. Cocaine-induced very late stent thrombosis. *BMJ Case Rep* 2016; 2016.
94. Price FW, Leakey AB. Grave and prolonged cardiac failure following the use of cocaine in dental surgery. *Lancet* 1911; 177:797–8.
95. 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; 118:927–33.
96. Pitts WR, Vongpatanasin W, Cigarroa JE, Hillis LD, Lange RA. Effects of the intracoronary infusion of cocaine on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation* 1998; 97: 1270–3.
97. Hoffman CK, Goodman PC. Pulmonary edema in cocaine smokers. *Radiology* 1989;172: 463–5.

98. Bertolet BD, Freund G, Martin CA, Perchalski DL, Williams CM, Pepine CJ. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. *Clin Cardiol* 1990; 13:323–8.
99. 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; 69:1549–52.
100. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link? *Mayo Clin Proc* 2006; 81:829–32.
101. Perreault CL, Hague NL, Ransil BJ, Morgan JP. The effects of cocaine on intracellular Ca<sup>2+</sup> handling and myofilament Ca<sup>2+</sup> responsiveness of ferret ventricular myocardium. *Br J Pharmacol* 1990; 101:679–85.
102. Schulze JJ, Knops J. Effects of flecainide on contractile force and electrophysiological parameters in cardiac muscle. *Arzneimittelforschung* 1982; 32:1025–9.
103. Isabelle M, Monteil C, Moritz F, et al. Role of  $\alpha$ 1-adrenoreceptors in cocaine-induced NADPH oxidase expression and cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res* 2005; 67:699–704.
104. Frustaci A, Russo MA, Morgante E, et al. Oxidative myocardial damage in human cocaine related cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 283–90.
105. Mosunjac MI, Sundstrom JB, Heninger M, Ansari AA, Mosunjac MB. Combined pathological effects of cocaine abuse and HIV infection on the cardiovascular system: an autopsy study of 187 cases from the Fulton County Medical Examiner's office. *Am J Forensic Med Pathol* 2008; 29:9–13.
106. Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J* 1988; 115:1068–76.
107. Gradman AH. Cardiac effects of cocaine: a review. *Yale J Biol Med* 1988; 61:137–47.
108. Bauman JL, Grawe JJ, Winecoff AP, Hariman RJ. Cocaine-related sudden cardiac death: a hypothesis correlating basic science and clinical observations. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 902–11.
109. Shen MJ, Choi EK, Tan AY, et al. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2011; 9:30–9.
110. Friedman RA, Kearney DL, Moak JP, Fenrich AL, Perry JC. Persistence of ventricular arrhythmia after resolution of occult myocarditis in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:780–3.
111. Wang RY. pH-dependent cocaine-induced cardiotoxicity. *Am J Emerg Med* 1999; 17:364–9.
112. Winecoff AP, Hariman RJ, Grawe JJ, Wang Y, Bauman JL. Reversal of the electrocardiographic effects of cocaine by lidocaine. Part 1. Comparison with sodium bicarbonate and quinidine. *Pharmacotherapy* 1994; 14:698–703.
113. Xu YQ, Crumb WJ Jr., Clarkson CW. Cocaethylene, a metabolite of cocaine and ethanol, is a potent blocker of cardiac sodium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:319–25.
114. O'Leary ME. Inhibition of HERG potassium channels by cocaethylene: a metabolite of cocaine and ethanol. *Cardiovasc Res* 2002; 53:59–67.
115. Krantz MJ, Rowan SB, Mehler PS. Cocaine related torsade de pointes in a methadone maintenance patient. *J Addict Dis* 2005; 24:53–60.
116. Kimura S, Bassett AL, Xi H, Myerburg RJ. Early afterdepolarizations and triggered activity induced by cocaine. A possible mechanism of cocaine arrhythmogenesis. *Circulation* 1992; 85:2227–35.
117. Kosten TR, Kleber HD. Rapid death during cocaine abuse: a variant of the neuroleptic malignant syndrome? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1988; 14:335–46.
118. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, et al. Ambient temperature and mortality from unintentional cocaine overdose. *JAMA* 1998; 279:1795–800.
119. Akhtar MJ, al-Nozha M, al-Harhi S, Nouh MS. Electrocardiographic abnormalities in patients with heat stroke. *Chest* 1993; 104:411–4.
120. Beckman KJ, Parker RB, Hariman RJ, Gallastegui JL, Javaid JI, Bauman JL. Hemodynamic and electrophysiological actions of cocaine. Effects of sodium bicarbonate as an antidote in dogs. *Circulation* 1991; 83:1799–807.
121. Grawe JJ, Hariman RJ, Winecoff AP, Fischer JH, Bauman JL. Reversal of the electrocardiographic effects of cocaine by lidocaine. Part 2. Concentration-effect relationships. *Pharmacotherapy* 1994;14:704–11.
122. DeWitt CR, Cleveland N, Dart RC, Heard K. The effect of amiodarone pretreatment on survival of mice with cocaine toxicity. *J Med Toxicol* 2005; 1:11–8.
123. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:198–202.
124. Arora NP, Berk WA, Aaron CK, Williams KA. Usefulness of intravenous lipid emulsion for cardiac toxicity from cocaine overdose. *Am J Cardiol* 2013; 111:445–7.
125. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. Part 10: Special circumstances of resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132:S501–18.

126. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006; 130: 1657–63.
127. Kleerup EC, Wong M, Marques- Magallanes JA, Goldman MD, Tashkin DP. Acute effects of intravenous cocaine on pulmonary artery pressure and cardiac index in habitual crack smokers. *Chest* 1997; 111:30–5.
128. Schaiberger PH, Kennedy TC, Miller FC, Gal J, Petty TL. Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of “crank” methamphetamine. *Chest* 1993;104:614–6.
129. Andrews CM, Lucki I. Effects of cocaine on extracellular dopamine and serotonin levels in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155:221–9.
130. Ducas J, Duval D, Dasilva H, Boiteau P, Prewitt RM. Treatment of canine pulmonary hypertension: effects of norepinephrine and isoproterenol on pulmonary vascular pressure flow characteristics. *Circulation* 1987; 75:235–42.
131. Harrison DC, Pirages S, Robison SC, Wintroub BU. The pulmonary and systemic circulatory response to dopamine infusion. *Br J Pharmacol* 1969;37:618–26.
132. Daggett RB, Haghighi P, Terkeltaub RA. Nasal cocaine abuse causing an aggressive midline intranasal and pharyngeal destructive process mimicking midline reticulosis and limited Wegener’s granulomatosis. *J Rheumatol* 1990; 17: 838–40.
133. Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 391–404.
134. McGrath MM, Isakova T, Rennke HG, Mottola AM, Laliberte KA, Niles JL. Contaminated cocaine and antineutrophil cytoplasmic antibody associated disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2799–805.
135. Toossi S, Hess CP, Hills NK, Josephson SA. Neurovascular complications of cocaine use at a tertiary stroke center. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:273–8.
136. Kalani R, Liotta EM, Prabhakaran S. Diagnostic yield of universal urine toxicology screening in an unselected cohort of stroke patients. *PLoS One* 2015;10:e0144772.
137. Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:495–502.
138. Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke* 2016; 47:918–22.
139. Qureshi AI, Akbar MS, Czander E, Safdar K, Janssen RS, Frankel MR. Crack cocaine use and stroke in young patients. *Neurology* 1997; 48: 341–5.
140. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr., et al., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:870–947.
141. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS, et al., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032–60.
142. Martin-Schild S, Albright KC, Halleivi H, et al. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. *Stroke* 2010; 41:680–4.
143. Martin-Schild S, Albright KC, Misra V, et al. Intravenous tissue plasminogen activator in patients with cocaine-associated acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40:3635–7.
144. Roberts DC, Morgan D, Liu Y. How to make a rat addicted to cocaine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31: 1614–24.
145. Nestler EJ. The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect* 2005; 3:4–10.
146. Fischbach P. The role of illicit drug use in sudden death in the young. *Cardiol Young* 2017; 27:S75–9.

