



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

TESIS DOCTORAL

PATOLOGÍA CARDIACA EN CONSUMIDORES DE COCAÍNA

SEBASTIÁN DÍAZ RUIZ


2015





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Sebastián Díaz Ruiz

 <http://orcid.org/0000-0003-1440-1713>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

Tesis Doctoral

PATOLOGÍA CARDIACA EN CONSUMIDORES DE COCAÍNA

TESIS DOCTORAL REALIZADA EN EL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR. FRANCISCO MARTOS CRESPO Y LA DRA. NURIA GARCÍA-AGUA SOLER EN FUNCIÓN DE LA NORMATIVA REGULADORA DE LOS ESTUDIOS DE TERCER CICLO Y OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA. TÍTULO V, CAPÍTULO II, ARTÍCULO 33: “La tesis doctoral consistirá en un trabajo original de investigación sobre una materia relacionada con el campo científico, técnico, humanístico o artístico del programa de doctorado realizado. Asimismo, se podrá presentar como tesis doctoral el agrupamiento de trabajos publicados por el doctorando sobre el proyecto de tesis doctoral”.

Memoria presentada por el Licenciado en Medicina y Cirugía
D. Sebastián Díaz Ruiz para optar al grado de Doctor.
Málaga, 2.015



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

DR. DON FRANCISCO MARTOS CRESPO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE MÁLAGA Y LA DRA. NURIA GARCÍA-AGUA SOLER, PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE MÁLAGA.

CERTIFICAN: Que D. Sebastián Díaz Ruiz, con DNI: 74.818.191L, ha realizado bajo mi dirección el trabajo necesario para la elaboración de su Tesis Doctoral titulada: "PATOLOGÍA CARDIACA EN CONSUMIDORES DE COCAÍNA", la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo revisado su Tesis y estando conforme para ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a 27 de Octubre del 2.015.

Fdo. Francisco Martos Crespo
Director Tesis Doctoral

Fdo: Nuria García-Agua Soler
Subdirectora Tesis Doctoral



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por haberme dado las herramientas necesarias para llegar a donde estoy hoy.

A mi mujer por su apoyo, comprensión y ánimo constante para que siguiera siempre adelante y por darme el tiempo necesario para llevar a cabo este trabajo.

A mis niñas porque ellas han sufrido mis arrebatos de frustración.

Al departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Málaga, por acogerme y hacerme sentir como en mi casa.

A mis directores de tesis Paco Martos y Nuria García-Agua por su apoyo incondicional en la elaboración de este trabajo. En especial a Nuria que nunca ha puesto mala cara a mis neuras.

A Manuel Salguero, Director del Departamento de Sevilla del Instituto de Toxicología y Ciencias Forenses por su ayuda en la comprensión de la patología forense.

ÍNDICE

Agradecimientos	7
Índice	11
Índice de tablas y figuras	15
Introducción	19
Consumo de cocaína. Aspectos sociales y demográficos	22
Farmacología de la cocaína	48
Cardiotoxicidad y patología cardiovascular asociada al consumo de cocaína	81
Justificación	121
Objetivos	129
Metodología	135
Documentación analizada	141
Variables estudiadas	143
Método de análisis estadístico	150
Resultados	153
Análisis descriptivos de las variables	155
Análisis de la asociación entre variables	166
Análisis de asociación multivariantes	172
Discusión	175
Metodología del estudio	177
Características de la muestra	181
Comparativa con estudios previos	187
Aplicación práctica de los resultados	200
Investigaciones futuras	203
Conclusiones	205
Bibliografía	209

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURAS

Figura 1: Distribución por sexo de las muestras	155
Figura 2: Distribución por edades en casos y controles	156
Figura 3: Distribución según IMC de las muestras	158
Figura 4: Distribución según la causa de la muerte en las muestras	160
Figura 5: Distribución de la patología cardiovascular según las muestras	161
Figura 6: Distribución de los casos de hipertrofia del ventrículo izquierdo según las muestras	161
Figura 7: Distribución de la arteriosclerosis coronaria moderada-severa en las distintas arterias	162
Figura 8: Presencia de enfermedad de las pequeñas arterias coronarias intramiocárdicas de las muestras	163
Figura 9: Distribución de las distintas lesiones miocárdicas	164
Figura 10: Distribución de la cocaína y sus metabolitos entre los casos	165
Figura 11: Presencia de otras sustancias además de la cocaína en los estudios químico-toxicológicos	165
Figura 12: Distribución de las distintas sustancias descritas en los casos-controles	166
Figura 13: Relación entre la presencia de patología cardiovascular y el IMC en los casos y controles	167
Figura 14: Porcentaje de casos y controles con antecedentes personales de riesgo	168

TABLAS

Tabla 1: Estadística comparativa entre los distintos cuadros de patología cardiovascular	171
Tabla 2: Análisis multivariable de casos-controles	172
Tabla 3: Análisis multivariable casos-controles por cuadros patológicos	173

INTRODUCCIÓN

La cocaína es la segunda sustancia psicotrópica de abuso más consumida en el mundo, tras el cannabis. En España, aproximadamente un 3% de la población entre 15 y 64 años afirman haber consumido en alguna ocasión esta sustancia. Esta tasa se sitúa en Europa en un 1-3% de la población (Ochoa et al,2.011).

La cocaína es una base débil alcaloidea que se extrae de la planta *Erythroxylum coca*, originaria de los Andes amazónicos. Su fórmula química es el metil-3 benzoiloxi-8 metil-8 azabicyclo-octano-4 carboxilato.

Las hojas de coca se han utilizado tradicionalmente como sustancia estimulante, para evitar el cansancio y para combatir el mal de altura en las zonas andinas de donde procede originariamente.

A partir de este uso tradicional se ha conseguido aislar tras su purificación la cocaína, principal metabolito contenido en las hojas de coca. A partir de aquí su uso fue creciendo de forma exponencial, hasta alcanzar los niveles de consumo actuales.

El uso más extendido de la cocaína es mediante el esnifado vía nasal, aunque no se descarta su absorción mediante inhalación del humo de su combustión (fumada) o por otras vías como la digestiva o incluso la vía intravenosa. Su metabolización se produce rápidamente en el interior del organismo transformándose en metabolitos activos como la benzoilecgonina o la metilecgonina o en metabolitos inactivos, eliminados principalmente por vía urinaria.

Como decíamos anteriormente la cocaína es estimulante, pero no sólo del sistema nervioso central, si no que puede actuar

activando todo el sistema simpático, por lo que se puede asociar a un cuadro de cardiotoxicidad que puede desencadenar ciertos cuadros patológicos cardiovasculares, que van a ser el objetivo principal de esta tesis. Principalmente la asociación entre muerte súbita e hipertrofia del ventrículo izquierdo del corazón, relacionados con el consumo de cocaína.

1. CONSUMO DE COCAÍNA. ASPECTOS SOCIALES Y DEMOGRÁFICOS:

1.1.- ORIGEN DE LA COCAÍNA:

La cocaína es una base débil alcaloidea que se extrae de la hoja de la planta *Erythroxylum coca*. Esta es una planta sudamericana con flor, de la familia de las Eritroxiláceas, originaria de los Andes amazónicos, si bien se ha descrito su cultivo en otras áreas geográficas del mundo, sobre todo en zonas tropicales de África o del sudeste asiático. La palabra kuka, en la lengua original quechua, significaba “árbol”, pero no tiene ninguna relación con la nuez del árbol del cacao del que se extrae el chocolate.

Las hojas de este arbusto son aovadas, alternas y enteras, con flores blanquecinas y frutos en forma de bayas pequeñas y rojas, que crece hasta una altura media de 1 metro y que pueden llegar a contener hasta 17 alcaloides distintos, de los que el más conocido y estudiado es la cocaína. En la naturaleza podemos encontrar entre setenta y cinco y doscientas cincuenta especies de eritroxiláceas diferentes, aunque la más extendida es la *E.coca lam* y la *E. Novogratense*, destinadas su cultivo en la zona de los Andes al

consumo tradicional de masticado de sus hojas y a la transformación en la pasta de cocaína.

Aunque es originaria del valle de Couca, su cultivo se extiende desde la región caribeña y de Centroamérica hasta la cuenca del Amazonas, siempre en altitudes entre los 500 y los 1.200 metros y un clima tropical con abundantes lluvias (Karch, 2.009).

La estructura química de la molécula de la cocaína está formada por 17 átomos de carbono, 21 de hidrógeno, 4 de oxígeno y 1 nitrógeno ($C_{17}H_{21}NO_4$), en concreto se trata del metil-3 benzoiloxi-8 metil-8 azabicyclo-octano-4 carboxilato, con un peso molecular de 303,35 g/mol. Se trata de una base débil con un pKa de 8,6 (Lizasoain et al, 2.002).

1.2.-APROXIMACIÓN HISTÓRICA AL CONSUMO DE COCAÍNA: (Karch, 2.009; Pascual, 2.001)

La cocaína se ha utilizado tradicionalmente como sustancia estimulante, para evitar el cansancio y para combatir el mal de altura en las zonas andinas de donde procede originariamente. Se tiene conocimiento de dicho uso desde el año 5.000 a.C. e incluso se ha encontrado en restos funerarios del año 2.500 a.C. en el interior de la boca de las momias, en forma de saquitos llenos de hojas y junto al cadáver en el interior de la urna funeraria, para aliviar el cansancio del viaje al otro mundo, según los ritos funerarios incas.

En las sociedades precolombinas, la coca servía como planta medicinal, como droga estimulante, como sustancia de uso ritual y como rito de imposición. Los indios yungas, adoraban este arbusto porque les sirvió para vencer a un Dios maligno.

Sobre el año 1.500 a.C. se utilizaba un compuesto líquido elaborado a partir de las hojas de coca como anestésico en cirugía. Y alrededor del año 1.000 a.C. se masticaba mezclada con el zumo de lima, para hacer una pasta que se liaba en objetos precolombinos, como estatuillas, encontradas en las costas de Ecuador o Perú, o introducida en la boca de las momias, llenando los carrillos, que aparecían abultados, llenos de coca, lo que se conocida como “bocado o cocada”.

En algunas momias del antiguo Egipto, datadas con más de 3.000 años, se han detectado niveles elevados de cocaína y nicotina. Este dato se encuentra aún sin confirmar dado que es poco probable que se cultivasen estas plantas en la zona del Nilo, al ser plantas traídas del nuevo mundo, así que no se saben como pudieron llegar a África antes del descubrimiento de América (Balbanova et al, 1.992).

Para los incas fue Manco Copac quien otorgó la bendición de Mama Coca a la humanidad, para hacerla capaz de soportar el hambre y la fatiga. Mama Coca era una deidad equivalente a la diosa Ceres de otros cultos mediterráneos. La coca se incluía en sus sacrificios, ya que se tenía la creencia de que lo más valioso se le debía ofrecer a los dioses. Así los indios de América masticaban las hojas de coca como sustituto del refrigerio, para elevarse psicológicamente y alcanzar un éxtasis leve. La empleaban como talismanes y amuletos para prosperar en negocios de la vida e incluso en amoríos y ceremonias religiosas, creyendo que les convertiría en animales poderosos, visionarios, como pájaros

esbeltos parecidos a las águilas que les daría una visión global del mundo.

También la utilizaban para adivinar el futuro a través de sus efectos estimulantes, aunque al parecer no servía para entrar en trance, para lo que utilizaban otras sustancias más fuertes. Durante las prácticas chamánicas de la religión Inca, la coca era una de las sustancias empleadas por los sacerdotes adivinos, que quemaban las hojas con el fin de “ver” los acontecimientos venideros en las espirales que producían el humo.

Pero el uso más extendido fue el de aliviar el cansancio y el mal de altura entre los trabajadores de las minas o los agricultores. Mientras caminaban masticaban las hojas de coca y así calmaban el hambre y la sed, marcando las distancias por lo que se conocía como “cocada”, es decir, por cantidad de descansos necesarios durante los cuales se volvían a masticar las hojas, cuyo efecto no solía rebasar los tres cuartos de hora. La cocada era por tanto una unidad de tiempo como una distancia media establecida. Los efectos anorexígenos de las hojas viene determinado por el aporte calórico en base a las proteínas y los hidratos de carbono que se obtenían de las hojas masticadas, fundamentalmente además por el aporte de minerales (calcio, fósforo y hierro) y vitaminas (sobre todo A y B). Se calcula que 100 gramos de hoja de coca masticadas aportaría unas 300 calorías.

Las hojas de coca se masticaban siempre mezcladas con una sustancia calcárea, lo que permitía una absorción más lenta y progresiva, que transformaba la cocaína en ecgonina, que aumenta los efectos benéficos del alcaloide. Generalmente los incas utilizaban

cenizas vegetales, conchas trituradas o cal. El añadido de carbonato cálcico aumenta por diez la concentración de cocaína en el plasma sanguíneo. Esta mezcla cálcica se ponía en el interior de la bola de la hoja de coca masticada, para evitar quemar la mucosa oral. La bola alcalina que acompaña a la cocada se denominaba “Llujta”.

Cuando en el año 1.530 los soldados españoles, capitaneados por Pizarro llegan al imperio Inca, lo que hoy sería Perú, encontraron a los indios que estaban masticando hojas de una planta y que esto era tradición entre ellos desde hacía miles de años. Nicolas B. Monarde observó este consumo y los efectos de estas sustancias sobre los indios y lo reflejó en su libro “Noticias alegres del nuevo mundo en el que se declaran las virtudes de las hierbas, los árboles, las plantas y las piedras” publicado en Barcelona al principio de la década de 1.550 y traducido al inglés y publicado en Londres en 1.559. Este libro contiene una descripción de todas las plantas del nuevo mundo, incluyendo el tabaco y las hojas de coca. El autor estaba fascinado porque los indios que la utilizaban podían estar días sin comida, pero también describía los efectos secundarios que se producían (Geuerra, 1.971).

En 1.551 primero y en 1.567 después, la Iglesia católica condenó en la primera asamblea eclesiástica del nuevo mundo, el consumo de la hoja de coca por estar unido a rituales religiosos profanos y lo asociaba a la idolatría y a la hechicería. Los primeros evangelizadores lo consideraban como un producto demoniaco, por lo que fue objeto de debate en el Consejo de Indias, que sin embargo dictaminó que el consumo debería de ser tolerado por la

dependencia que los indígenas mostraban de él y porque estaba considerada como “la planta sagrada de los Incas”.

La conquista de América llevó al consumo a todas las clases sociales, otorgando al clero un diezmo del comercio de la coca, lo que llevó a su legalización oficialmente en 1.573, aunque posteriormente en 1.613 se volvió a afirmar que “excepto para el trabajo, la masticación de coca era una actividad no autorizada” (Escohotado, 1.996).

Los médicos que viajaban al nuevo mundo estaban impresionados con las propiedades de las hojas coca, así en el siglo XVII, sus virtudes contra la fatiga y el malestar de la altitud, hace que los boticarios y los médicos españoles la utilizaron entre los obreros y los soldados. En 1.708 el botánico Hermann Boerhave menciona la coca en su libro de plantas medicinales, pero no fue hasta 100 años después cuando Sir William Hooker, cuidador de los Reales Jardines Botánicos de Kew, realiza la primera ilustración del árbol y las hojas de coca, que apareció en una revista inglesa, en un artículo que además contenía la traducción de un libro del explorador y naturalista alemán Edward Poeppig. Este último alertaba en 1.832 que los masticadores de coca eran muy similares a los adictos al opio y además avisaba sobre el uso desproporcionado de la coca y de su potencial toxicidad, incluso antes de que estuviera ampliamente disponible en Europa.

Johan von Tschudi fue uno de los primeros exploradores del Amazona. En su libro “Viaje al Perú”, publicado en 1.847, relatava el aumento de la capacidad de resistencia física con el masticado de la hoja de coca, pero además describía como los europeos

desarrollaban hábito a dicha sustancia mientras que los indígenas autóctonos no lo desarrollaban. Además expone en su libro los primeros atracones de cocaína (consumiendo toda la cocaína en una única sesión) en los que apreciaba como los consumidores sentían que “se excitaban sus imaginaciones, evocando las visiones más maravillosas”.

En 1.857 von Tschudi persuade al profesor de química de la Universidad de La Paz, Enrique Pizzi, para que intentara aislar el principio activo de la coca. Pizzi pensó que lo había conseguido y entregó una muestra a von Tschudi para que lo llevara a Europa. Y al llegar a Göttingen se la llevó a su amigo Carl Wöhler, el químico que sintetizó por primera vez la urea. Este le dio la muestra a Albert Niemann, que era su alumno, que la analiza y descubre que contiene exclusivamente yeso. Ante esto el profesor Wöhler encarga a von Scherzer, que era el jefe científico de una nueva expedición a Sudamérica, que le trajera suficientes hojas de coca para analizarla. Von Scherzer volvió tres años después con 60 libras de hojas y se las dió a Wöhler que de nuevo se las entregó a Niemann, que en 1.860 consiguió aislar tras su purificación la cocaína, principal metabolito contenido en las hojas de coca. En el proceso utilizó básicamente alcohol, ácido sulfúrico, bicarbonato sódico y éter. Niemann murió poco después de publicar su tesis.

La cocaína se comercializó rápidamente como medicina para los nervios y como sustancia inofensiva y “natural” para curar la tristeza, como tensor de las cuerdas vocales (siendo utilizada por los cantantes de ópera de la época) e incluso se les vendía a las

mujeres como sustancia capaz de otorgarles vitalidad y hermosura eterna.

En la década de 1.860, Angelo Mariani fabrica un vino que contiene cocaína, el Vino Mariani, que comenzó a popularizarse en Francia y en Italia, que contenía 6 mg de cocaína por cada onza de vino y que se vendía como tónico y restaurador del ánimo. Algunos personajes públicos satisfechos con las propiedades de este vino y por tanto que lo avalaban fueron Thomas Edison, Robert Louis Stevenson, Julio Verne, Alejandro Dumas e incluso el Papa León III. Entre 1.863 y 1.865, un químico austríaco, Wilhem Lossen, descubrió la fórmula básica de la cocaína, un alcaloide compuesto por carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno ($C_{17}H_{21}NO_4$).

En 1.872, una editorial de la revista Lancet advertía de que la cocaína era un estimulante con características narcóticas, con unas características peculiares y con cierto poder adictivo. Este fue el primer artículo que alertaba sobre el peligro del consumo de esta nueva sustancia. Sin embargo muy pronto alcanza un gran prestigio social y científico y comenzó a utilizarse en medicina, siendo su primer uso como anestésico local, aunque también se utilizó como antifatigante, para elevar la glucosa circulante en sangre, para la redistribución sanguínea por los diferentes lechos vasculares por su poder vasoconstrictor, para aumentar la presión arterial, para incrementar la efectividad de la contracción cardiaca o para mejora la ventilación pulmonar, tanto por su efecto directo sobre el centro respiratorio como por su efecto sobre la musculatura bronquial.

En la década de 1.880 la compañía Parke Davis comienza a vender un extracto semipurificado de cocaína que contiene 0,5

mg/ml y que se utilizó además de para todas las dolencias anteriormente mencionadas, en el tratamiento de adicciones al alcohol etílico y a la morfina. A la vez que aumenta la dispensación por parte de los médicos de estas sustancias, empiezan a añadirse extracto de cocaína a casi todos los productos.

Köller fue el primero en darle uso a la cocaína como anestésico local, presentándolo en el congreso de Oftalmología de Heidelberg de 1.884, publicado en la revista Medical Record de octubre de ese año. Así mismo se empezó a utilizar en la cirugía de las hemorroides y para la fiebre.

Sigmund Freud, famoso psiquiatra, empezó a ensayar con cocaína durante el año 1.880, en casos de neurastenia o fatiga nerviosa, como resultado de estos ensayos publica en 1.884 una monografía titulada “Über Coca”, en el que valoraba los poderes milagrosos de la cocaína y su utilidad en el tratamiento de enfermedades como la depresión, el nerviosismo, la adicción a la morfina, el alcoholismo, trastornos digestivos e incluso el asma. Posteriormente en enero de 1.885 publica Freud un segundo artículo bajo el nombre de “Contribución al conocimiento de los efectos de la cocaína”, donde examinó los efectos subjetivos de su uso. Con motivo de esto y de sus posteriores investigaciones y publicaciones (“Efecto general de la cocaína”) recibe múltiples críticas y acusaciones por la apología que hace del uso de esta sustancia y por el riesgo que sigue al consumo de esta droga considerada ya por algunos científicos como droga peligrosa. Para defenderse de estas críticas publica Freud el artículo “Ansia y temor a la cocaína”, en él empieza a reconocer su error y a aceptar que la cocaína es una

sustancia tóxica, pero no por sí misma, sino por los efectos negativos que va a producir en los adictos a la morfina, rechazando la capacidad adictiva de la cocaína por sí.

Entre los científicos que criticaron a Freud destaca el neuropsiquiatra vienés Dr. Erlenmeyer, el cual negaba la utilidad terapéutica de la cocaína y advertía sobre sus consecuencias negativas. Esto fue apoyado por otros investigadores de la época, que ya empezaban a hablar de la adicción a la cocaína, pero Freud llegó a asegurar que su consumo no producía deseo compulsivo sino cierta aversión al aumentar su dosis. Años más tarde, Freud trató a un colega suyo mediante inyecciones subcutáneas para el dolor por una amputación y la adicción provocada por la morfina, que su paciente había necesitado previamente para mitigar el dolor que la amputación le provocaba. Las dosis de cocaína que necesitaba el paciente tuvieron que ir en aumento progresivamente y al cabo de un tiempo terminaron por ocasionar un cuadro de delirios, paranoias y pérdida del autocontrol. La revista científica *British Medical Journal* describe la reacción tóxica provocada por el uso de la cocaína en la cirugía oftalmológica. Posteriormente, en 1.886, Thompson describe el primer caso de fracaso cardiaco asociado al consumo de cocaína y en el mismo año Catlett describe el primer accidente cerebrovascular asociado al consumo de cocaína. En 1.887 Mattison revisa 50 casos de toxicidad de la cocaína, de los que 4 provocaron la muerte de los pacientes, todas ellas asociadas a arritmias cardiacas. Al año siguiente Mattison publica datos sobre 40 nuevos casos, incluyendo 2 nuevas muertes.

El químico alemán Helmsing publicó su técnica para la detección de cocaína en orina y en otros tejidos, mediante técnicas muy sensibles. Fue Vasili Zanchevski en 1.888 en San Petersburgo, el primero en publicar un estudio histopatológico que reflejaba la toxicidad de la cocaína, tanto los efectos agudos como los efectos por el consumo crónico en perros. Describió una hiperemia en el sistema nervioso central, a diferencia del resto de los órganos que están anémicos. Así mismo describió una degeneración focal en los ganglios espinales, en el corazón y en el hígado. Los miocitos pierden sus estrías y se presentan intensamente granulados (que podría ser la primera descripción de una necrosis en banda de contracción).

Pero ninguno de estos informes sobre los efectos negativos de la cocaína tuvieron mucho impacto, ya que las patentes de los fabricantes siguieron creciendo junto a la popularidad de la coca, sustituyendo productos con bajas concentraciones de extractos de la cocaína, por productos con altas concentraciones de clorhidrato de cocaína. La compañía Merck produjo un preparado de esta sustancia, Cocaine, conocida popularmente como “la insuperable”. Hasta principios de 1.900 la cocaína se consumía principalmente mediante ingestión o por vía inyectable, sin embargo el Dr. Tucker propugna la administración directa de la cocaína a través de la mucosa nasal en el tratamiento del asma. En 1.904 se describe el primer caso de perforación del septo nasal, lo que indicaba que el esnifado empezó a ser popular en esa época.

Dado el aumento de demanda de su consumo es necesario buscar alternativas de recursos de producción de la sustancia, por lo

que se extiende su cultivo a zonas del sudeste asiático como Indonesia, Sri Lanka, Malasia, Java o a países de África como Nigeria. Las plantaciones de Java son las de mayor producción, que en 1.910 la producción de Java excede la de los países de Sudamérica (Karch, 2.005) y los japoneses se convierten en los mayores compradores. Merck tiene su propia plantación de coca y lleva las hojas hasta Alemania para procesarla en sus laboratorios.

El presidente de Estados Unidos (EE.UU.), William Howard Taft aseguró que el consumo de cocaína era el peor problema de drogas que jamás había sufrido su país, donde se hizo ilegal en 1.914, en aplicación del Acta Harrison, que fue la primera ley que restringió su uso exclusivamente a fines médicos, quedando prohibida su utilización con otros fines y siendo necesario el registro de todas aquellas personas o laboratorios que usasen la cocaína. El mismo año, pocos días antes del estallido de la Primera Guerra Mundial, se firmaba la Convención de la Haya, con la propuesta dirigida a todas las naciones de controlar la preparación y distribución del opio, la morfina y la cocaína, uniéndose por tanto a la medida de EE.UU. de prohibir estas sustancias. Posteriormente se ratificaron estas medidas en el Tratado de Versalles de 1.919, donde se hablaba del uso ilegítimo de ciertas drogas, como la cocaína.

En 1.922 Bravetta e Invernizzi publican la primera autopsia de una muerte relacionada con el consumo de cocaína, en concreto se trataba de un varón de 28 años de edad que esnifaba cocaína de forma regular durante meses antes de la muerte, sin que se tuviera conocimiento del uso de ninguna otra sustancia. En la autopsia se describe una hiperemia encefálica, de los pulmones y de las

glándulas suprarrenales y su corazón fue descrito como “flácido” (podría corresponder con una miocardiopatía). En los estudios histopatológicos se corroboran los hallazgos de Zanchevski.

Los usos terapéuticos de la cocaína disminuyeron a partir de los años 30, siendo usada exclusivamente como anestésico tópico, algunos de ellos modificados de tal forma que no entran rápidamente en el cerebro. Además su consumo ilegal también empezó a disminuir en esta época y fue sustituida por las anfetaminas que eran mucho más baratas que la cocaína. A partir de la Segunda Guerra Mundial, resurge de nuevo su consumo, sobre todo entre clases sociales de cierto prestigio, burgueses, aristócratas y bohemios. Todos ellos con el objetivo de aguantar varias noches de fiesta sin necesidad de descansar ni dormir. Su consumo se extendió a ambientes del espectáculo, prostitutas y homosexuales y al tiempo que aumentaba la cantidad media consumida, la edad de inicio del consumo empieza a descender.

En España durante los años 40, aún se podía comprar cocaína en la farmacia con receta, al precio de 12,5 pesetas por gramo. Y es a partir de 1.944 cuando se considera ilegal en el Código Penal y se mantiene hasta la actualidad (Código Penal, 1.995), penalizándose el consumo de esta sustancia, especificándose como delito la venta ilícita, el tráfico y su consumo.

En 1.951, en EE.UU., la Ley Boggs o Ley de Sentencias Mínimas Obligatorias y en 1.956 la Narcotic Control Act promulgan penas máximas a los infractores de las leyes antinarcóticos, incluyendo la pena de muerte. Todo ello se refleja a nivel internacional en la Convención Única sobre estupefacientes de

1.961, en la que se hace la diferenciación de que las drogas prohibidas producían adicción y las no prohibidas sólo provocaban hábitos. En esta convención se declara que “la toxicomanía constituye un mal grave para el individuo y entraña un peligro social y económico para la humanidad”. Todos estos movimientos de persecución de la cocaína hacen que su consumo se modere sustituida por las anfetaminas.

A partir de los años 70, ante la insatisfacción que le producía las anfetaminas a los consumidores hace que surja una nueva pandemia del consumo de la cocaína. Su nueva expansión se inicia en EE.UU., extendiéndose al resto del mundo. Se aprecia un aumento del contrabando y los campesinos sudamericanos prefieren las ganancias del cultivo de la coca frente a otros cultivos, por lo que crece de forma desmedida la disponibilidad de esta sustancia. Se inicia en esta época su consumo esnifado intranasal. A partir de este momento la cocaína se consideró la droga de la élite, otorgando cierto status social, frente a la heroína, que era la droga de las clases bajas, al ser más barata.

En 1.986 con la aparición del “crack”, mezcla de cocaína, bicarbonato de sodio y amoníaco en forma de pequeños cristales que al calentarlos producen un sonido típico de crujido o crack, de ahí su nombre, se produce un incremento significativo de la morbilidad y la mortalidad secundaria a la cocaína. El número de muertes relacionada con el consumo de esta sustancia aumenta hasta en un 25% de los casos.

En España, a finales de los años 70 y principio de los años 80, se produce un incremento del mercado negro de la cocaína, debido a

la gran cantidad de zonas de costa y a la inicial escasa vigilancia de algunos de sus puertos, lo que hizo que nuestro país fuera la puerta de entrada de la cocaína procedente de los países de Sudamérica hacia Europa. Esta facilidad de paso hizo que se incrementara el consumo, alcanzando los niveles más altos de toda la Unión Europea. A partir de los años 90, gracias a los acuerdos internacionales firmados en la Convención de Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias psicotrópicas, aprobada en Viena en Diciembre de 1.988, se consigue estabilizar el nivel de producción y distribución de la cocaína a nivel mundial. Sin embargo y debido al abaratamiento de los precios, el consumo de la cocaína se extiende a todos los estratos sociales, desde las más bajas, entrando en el consumo recreativo, en personas cada vez más jóvenes, ligado al mundo del ocio nocturno, como decía como droga recreativa.

Se extiende así mismo el consumo del “bazuco”, que sería la parte de menos calidad o menos pura de la cocaína mezclada con tabaco o marihuana, pero sin embargo es la parte más tóxica, ya que contiene altos niveles de azufre o de hidrocarburos (como la gasolina) usada para la producción de la pasta base.

Otra forma de consumo muy extendida es la mezcla de cocaína con heroína, lo que se conoce como “revuelto” o “speedball”, que hace que los efectos estimulantes de la cocaína se vean controlados por los depresores de la heroína, alargando la euforia. A veces estas mezclas, tanto el “bazuco” como el “revuelto” se consumen fumadas o inhalando el humo que se produce tras ser quemada, por lo que es en estos sujetos en los que se puede

encontrar como metabolito de la cocaína, la anhidrococaína, procedente de la combustión de los alcaloides cocaínicos.

El 90% de los consumidores crónicos de cocaína suelen consumir esta sustancia combinada con alguna otra, generalmente suelen ser depresores como el alcohol etílico, los derivados cannábicos o la heroína. Aunque al principio se consumía exclusivamente la cocaína, cada vez es más frecuente la mezcla con la heroína.

1.3.- SITUACIÓN ACTUAL: EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO:

El comercio de las sustancias de abuso supone en la actualidad una gran parte del PIB mundial, ya que el contrabando de estas sustancias es uno de los negocios más lucrativos del mundo.

La principal zona productora de cocaína es Sudamérica, en la que países como Colombia, Perú y Bolivia, prácticamente monopolizan la producción del cultivo de la hoja de coca. Tradicionalmente el procesado de la coca se realizaba en Colombia, sin embargo en la actualidad se transportan las hojas a países vecinos, como Argentina, Chile, Brasil, donde se procesa y desde donde parte su distribución. Hacia el Norte, atravesando Centroamérica hasta llegar a EE.UU. o hacia el Este, generalmente vía marítima, hasta llegar a Europa, mediante la puerta de entrada que es España.

Se ha intentado desde instancias internacionales bloquear u obstaculizar la producción en origen de la pasta de cocaína, impidiendo que estos países pudieran acceder a los precursores químicos (acetona, éter, ácido clorhídrico) necesarios para su procesamiento en clorhidrato de cocaína. Sin embargo, el resultado

de dicho bloqueo fue que los productores comenzaron con la exportación del alcaloide de la cocaína como pasta base y proliferaron los laboratorios clandestinos en aquellos países receptores de la misma, con lo que el precio también se consigue estabilizar, aunque como contrapunto a esto, se detecta un aumento de los adulterantes de la droga. En este marco han surgido laboratorios en otras zonas del mundo, generalmente con mano de obra muy barata como es el cuerno de África o el Golfo de Guinea, desde donde se transporta hacia Europa la sustancia ya procesada y elaborada (Boville, 2.000; Pascual, 2.001; ONUDD, 2.007).

En la actualidad, y a modo de resumen, el consumo de cocaína en Europa y en concreto en España, se ha estabilizado en los niveles de hace unos años, incluso se puede decir que ha decrecido en algunas zonas, pero a pesar de ello es la segunda sustancia más consumida en Europa y la sustancia estimulante ilegal más consumida.

El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (en inglés European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction-EMCDDA) ha publicado en el año 2.015 su último informe (EMCDDA, 2.015) sobre la situación actual del consumo de sustancias estupefacientes y psicotrópicas en los distintos países de la Unión Europea, además de Turquía y Noruega. Este informe se basa en los datos aportados por los distintos países a través de la Red Europea de Información sobre Drogas y Toxicomanías (Reitox). Los datos que se recogen en este informe se refieren al año 2.013 o al año completo más reciente que cada país tenía disponible. Los totales y las tendencias a escala europea corresponden a los países

que han facilitado datos suficientes y relevantes para el período especificado. Este informe viene a actualizar los datos del anterior informe emitido en 2.014 (EMCDDA, 2.014) con datos referidos a 2.012 o al año completo más reciente.

En el anterior informe, el del año 2.014, se estimaba que en Europa, 14,1 millones de adultos (entre 15 y 64 años de edad) o lo que es lo mismo el 4,2% habían consumido cocaína en algún momento de su vida. De ellos 3,1 millones de adultos (0,9%) la consumieron en el último año. Entre los más jóvenes (es decir entre 15 y 34 años de edad), 2,2 millones de ellos (1,7%) han consumido cocaína en el último año, con una variación entre los diferentes países que oscilan entre el 0,2% (por ejemplo de Finlandia o Polonia) y el 3,6% (por ejemplo de España o Reino Unido) de los adultos jóvenes.

Entre los pacientes que inician tratamiento en centros de desintoxicación a la cocaína, la edad media que declaran el primer consumo es de 22 años, con una edad media de inicio del tratamiento de 34 años. El 84% de ellos son varones, mientras que el 16% restantes son mujeres. Entre los datos de frecuencia de consumo se ha visto que el 24% de los casos la consumen a diario, un 30% de ellos de 2 a 6 veces a la semana, el 22% la consumen una vez o menos a la semana y el 24% sin consumo en el último mes.

Se ha diferenciado en función a la forma de consumo la clase social a la que pertenece el consumidor, así en aquellos casos en los que la cocaína se esnifa, suelen ser sujetos de mayor clase social, en un contexto recreativo. Mientras que aquellos que la consumen

fumada, en general pertenecen a una clase social inferior y suelen asociarla a un opiáceo, en el contexto habitual de un problema de drogodependencia crónica.

En 2.012 se comunicaron casos de muertes relacionadas con el consumo de cocaína en 19 países distintos con más de 500 casos identificados. En la mayoría de los casos de ingresos hospitalarios por problemas agudos suelen corresponder con patología cardiovascular, influyendo estos cuadros patológicos en las diferentes causas de muerte descritas.

Así mismo se recoge en el presente informe que en la Unión Europea (U.E.) se realizaron un total de 77.291 incautaciones de cocaína, lo que supuso unos 70.997 kg de esta sustancia, durante el año 2.012. En España se realizaron un total de 37.880 incautaciones (casi el 50% del total de Europa) lo que supuso una cantidad de 20.754 kg (un tercio del total de la cantidad de cocaína incautada en toda la Unión Europea).

Por el contrario en el informe recién publicado en 2.015 (EMCDDA, 2.015), se recoge que el número de consumidores totales en Europa ha aumentado hasta los 2,3 millones de jóvenes de 15 a 34 años (el 1,9% de los jóvenes europeos de este grupo de edad) que consumieron cocaína en el último año. Fueron países como España o Reino Unido, los únicos de toda la UE que presentaron una tendencia estadísticamente significativa en aumento de la prevalencia de consumo desde el año 2.008, encontrándonos con una prevalencia actual por encima del 3% de estos jóvenes.

Así mismo en este último informe se ha visto como se está produciendo una disminución continua en la demanda de tratamiento

por dependencia de la cocaína, aunque es difícil calcular la prevalencia y comparar estos datos (ya que tan sólo 4 países tienen estimaciones recientes). Los datos obtenidos indicarían que aproximadamente el 13% de los consumidores de drogas que iniciaron un programa de tratamiento de deshabituación en 2.013, incluían a la cocaína como droga problema principal.

La interpretación de los datos disponibles sobre mortalidad asociada a la cocaína supone un reto, en parte debido a que esta droga puede ser un factor en algunas muertes que se atribuyen a problemas cardiovasculares. No obstante en 2.013 se notificaron más de 800 muertes asociadas al consumo de cocaína, la mayoría atribuidas a sobredosis de drogas, detectándose otras sustancias en muchos de estos casos, sobre todo la combinación de cocaína y opiáceos.

En cuanto a los datos referidos a España, fundamentalmente nos basamos en las encuestas realizadas por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, que desde 1.995 realiza cada dos años entre la población general, en personas residentes en hogares, entre 15 y 64 años de edad, siendo extrapolados los resultados a nivel nacional. Esta encuesta se conoce como EDADES (Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España) y la última publicada en la página del Observatorio Español sobre Drogas es la correspondiente a los datos recogidos en los años 2.011-2.012, publicada en Enero de 2.013. Como novedad en esta encuesta se han incluido las drogas emergentes.

Según esta encuesta el 2,3% de la población encuestada han consumido cocaína en los 12 meses previos a la encuesta, siendo la segunda de entre las sustancias psicotrópicas prohibidas, tras el cannabis. De estos el 3,6% corresponde a varones y el 0,9% a mujeres. El 3,6% serían personas entre los 15 y los 34 años de edad y el 1,4% entre 35 y 64 años de edad. En la evolución de la prevalencia de consumo se ha apreciado que en el año 2.005 hubo un pico de consumo que alcanzó un total del 4,5% de los varones que había consumido en los últimos 12 meses, descendiendo posteriormente hasta llegar al 3,6% de esta última encuesta (EDADES,2.013).

Otra de las herramientas utilizadas por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas para conocer la repercusión que tienen las drogas de abuso en la población española es la Encuesta estatal sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias, conocida como ESTUDES (Encuesta estatal sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias) y que la última de la que se tienen datos es la de 2.012-2.013 y publicada a principios del año 2.014. Al igual que la anterior, desde el año 1.994, esta encuesta se realiza cada dos años, en estudiantes de secundaria, es decir entre 14 y 18 años en toda España. Con esta encuesta se pretende conocer la situación y las tendencias de consumo de drogas, los patrones de consumo y sus factores asociados entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias. En ella vemos como se repite la secuencia de sustancias prohibidas más frecuentes consumidas entre los estudiantes, siendo la primera el cannabis (26,6% de los encuestados) y la segunda es la cocaína, que un 2,5% de los

encuestados refieren haberla consumido en el último año. Si hacemos una diferencia por sexos vemos que sigue siendo más frecuente su consumo entre los varones (3,4%) frente a las mujeres (1,6%). La edad media de inicio del consumo de cocaína se determina hacia los 15,5 años de edad, siendo el porcentaje de consumo en el último año en los sujetos de 14 años del 1%, entre 15-16 años del 2,2% y entre los 17 y 18 años el porcentaje de consumo en el último año fue del 4,8%.

Así mismo se confirma un descenso del consumo de cocaína entre la población estudiantil, ya que se produjo un pico de consumo en el año 2.004, en el que se recogió que el 7,2% de los encuestados habían consumido cocaína en los últimos 12 meses, y el 9% refería haber consumido cocaína alguna vez en la vida. Sin embargo en la última encuesta publicada, en el año 2.012, se recoge que el 2,5% consumió en los últimos 12 meses mientras que tan sólo el 3,6% de los entrevistados refirió un consumo de cocaína alguna vez en su vida (ESTUDES, 2.014).

Desde el año 1.987, en España se sigue otro indicador acerca del consumo de drogas de abuso, en concreto se trata del Indicador Tratamiento, en el que se recogen los datos de aquellos consumidores de sustancias psicotrópicas que son admitidos a tratamiento por abuso o dependencia de estas sustancias. Por tanto el Indicador Tratamiento se define como el número de personas admitidas a tratamiento ambulatorio por abuso o dependencia de cada una de las sustancias psicoactivas enumeradas en un anexo del protocolo de cada Comunidad Autónoma y en un año determinado. Si una persona es admitida a tratamiento más de una

vez en el mismo año y en la misma Comunidad Autónoma, sólo se considerará la primera admisión de ese año, excluyendo el resto de tratamientos iniciados. Puede que se produzca una sobrestimación de este indicador a nivel Nacional al producirse admisiones en distintas Comunidades Autónomas, ya que a veces los datos no están interconectados, pero suele ser poco frecuente.

En cuanto a la admisión a tratamiento por consumo de cocaína, el número total fue de 23.132 usuarios, lo que supone el 44% del total de las admisiones en 2.009 que es el último año publicado, siendo la cocaína la que mayor número de admisiones a tratamiento ha provocado, por delante de los opiáceos y del cannabis. Estos datos indican un descenso en las admisiones respecto a 2.008 de un 2,1%. El pico de máximo número de admisiones por abuso o dependencia de cocaína, se produjo en 2.005 con más de 25.000 usuarios, lo que coincidiría con el pico de mayor consumo en los últimos 12 meses recogidos en la encuesta EDADES de población entre 15 y 64 años.

De ellas el 37,6% habían recibido tratamiento previo. En cuanto a la diferenciación por sexos, de las admisiones a tratamiento por consumo de cocaína, el 44,6% corresponden a varones y el 41% a mujeres, en el resto de los casos no se recogía el sexo del paciente. La edad media de estas admisiones era de 32,5 años.

El consumo combinado es la tónica más frecuente en estas admisiones a tratamiento, en concreto la cocaína suele asociarse a alcohol etílico en el 73,6% de los casos, a cannabis en el 52% de los casos y con mucha menor frecuencia a otras estimulantes como

anfetaminas, MDMA y derivados, en un 9,6% o a opiáceos en un 7,9% de los casos (Indicador Tratamiento, 2.009).

Por último consideraremos el indicador que más relación puede tener con el proyecto de tesis aquí desarrollado, en concreto se trata del Indicador Mortalidad por Reacción Aguda a Sustancias Psicoactivas (RASUPSI). Si bien es difícil poder establecer que una persona ha fallecido como consecuencia del consumo de una sustancia, dado que en la muerte participan múltiples factores concurrentes, siendo muy difícil identificar cual de estos factores es el principal causante de la muerte, y si es la sustancia psicoactiva la responsable de la misma. Además en muchas de estas muertes no se realizan estudios toxicológicos o las fuentes forenses en las que se basa este indicador no reflejan adecuadamente el diagnóstico de muerte por reacción aguda a sustancia psicoactiva.

Este indicador se desarrolla sobre la base de muertes con intervención judicial, en las que la causa directa y fundamental de la misma es una reacción adversa a drogas de abuso, tras el consumo no médico e intencional de estas sustancias, exceptuando el alcohol etílico y el tabaco. Se habla en estos casos de reacción aguda y no de sobredosis ya que no siempre la causa se debe a una sobredosificación farmacológica. En estas muertes pueden estar implicados mecanismos fisiopatológicos de naturaleza tóxica, alérgica o de otro tipo que no se puedan relacionar directamente con el concepto de sobredosis. Además a veces se puede producir la muerte como consecuencia de las complicaciones derivadas del cuadro clínico de un síndrome de abstinencia.

Las fuentes de las que se nutre directamente este indicador son los Servicios de Patología Forense de los distintos Institutos de Medicina Legal, con un grado de participación desigual a lo largo del territorio nacional ya que aproximadamente la población incluida supondría la mitad de toda la población española, y los registros de resultados toxicológicos realizados en el Instituto de Toxicología y Ciencias Forense, que es el responsable de realizar las determinaciones analíticas a estos cadáveres. Para incluir un caso en este registro se establecieron unos criterios de inclusión (evidencia de consumo reciente de una droga psicoactiva, presencia de un resultado positivo en un análisis toxicológico postmortem, hallazgos histopatológicos de la autopsia compatibles con la muerte por un consumo reciente de esta droga y existencia de un diagnóstico forense de muerte por reacción adversa a sustancia psicotrópica) y unos criterios de exclusión (muertes en las que no haya participación judicial ni estudio forense, muertes no relacionada con el consumo de sustancia psicoactivas o aquellas muertes indirectamente relacionadas con el consumo de sustancias psicoactivas, que han sido un factor más pero no la causa fundamental o principal de la muerte como infecciones, homicidios, accidentes, suicidios, medicamentos correctamente prescritos o enfermedades crónicas).

Con todas estas salvedades hechas, los últimos datos publicados de este indicador mortalidad, referidos a 2.009, indicarían que se produjeron 438 muertes, frente a las 424 muertes del año 2.008. El 84,5% de los fallecidos eran varones frente al 15,5% de mujeres. La edad media de los fallecidos era de 38,3 años,

observándose una tendencia a aumentar la edad a partir del años 2.003. El 24,9% corresponderían a sujetos con una edad entre 40 y 44 años y el 23,7% a mayores de 45 años. En el 90,4% de los registrados existía evidencia de consumo previo de alguna sustancia psicoactiva.

Como decíamos anteriormente en el indicador tratamiento, en la mayoría de los fallecidos se encontraron más de una sustancia en los resultados analíticos, predominando los opiáceos, la cocaína y los hipnosedantes. Los opiáceos continúan siendo la sustancia más identificada en un mayor número de fallecidos, en concreto en el 81% de los incluidos en el indicador, frente a la cocaína que supone la segunda sustancia más frecuentemente encontrada con un 57,8%. Esta presenta un ligero descenso en el número de casos en relación a los fallecimientos de 2.008 en el que se encontró en el 60,2% de los casos y en 2.007 en el que se presentó en el 67% de los casos. Lo contrario ocurre con los opiáceos, que presentan un ligero ascenso en cuanto al número de casos (77,7% en 2.008 y un 72,8% en 2.007).

Los casos en los que se presenta consumo combinado de cocaína y alcohol etílico exclusivamente, supusieron un 4,7% del total de los casos, manteniendo un ascenso desde el año anterior, (en 2.008 representaron un 4% y en 2.007 un 2,9%). Estos casos son interesantes por la mayor toxicidad que puede presentar el metabolito resultante de dicha combinación de consumo, que es el cocaetileno.

Aquellos casos en los que exclusivamente se detectó cocaína supusieron el 5,4%, inferiores a los datos de 2.007 en los que se

detectó en el 7,8% de los casos. Sin embargo las cifras de muertes por cocaína, puede que no representen adecuadamente la realidad del consumo de estas sustancias, ya que una proporción importante y desconocida puede llegar a no ser objeto de investigación judicial y forense, ya que se presentarían como muertes súbitas sin la evidencia clara de un consumo reciente de esta sustancia.

Como decíamos anteriormente, este indicador no es uniforme a toda España, si no que algunas Comunidades Autónomas no participan comunicando sus casos al Observatorio Español sobre Drogas, por lo que en el documento consultado se hace una extrapolación de los datos a todo el territorio nacional y una estimación de muertes como consecuencia de reacción adversa a sustancias psicotrópicas. En estas circunstancias se determina que en 2.009 se han podido producir unas 739 muertes por reacción adversa a sustancias psicotrópicas. Manteniéndose la tendencia al descenso tras el pico histórico de mortalidad producido en los años 80 y 90, como consecuencia del abuso del consumo de heroína intravenosa entre la población española (Indicador Mortalidad, 2.009).

2.- FARMACOLOGÍA DE LA COCAÍNA:

2.1.-TOXICOCINÉTICA DE LA COCAÍNA:

La cocaína es una sustancia liposoluble y como tal atraviesa fácil y rápidamente las membranas celulares. La cantidad de cocaína que alcanza la sangre y por tanto se distribuye a todo el organismo va a depender de la vía de entrada de la misma. Por esto se van a

producir diferencias temporales en los picos plasmáticos obtenidos tras la administración de la cocaína en base a la vía de administración, así vemos como la cocaína intravenosa o esnifada alcanza niveles mayores en plasma y de forma más rápida que aquella que se administra fumada mediante inhalación o por vía oral, que es la que menos nivel plasmático alcanza. Las concentraciones máximas venosas y arteriales después de las diferentes administraciones varían enormemente. El rango de las dosis de cocaína normalmente varían entre 0,2 y 4 mg/kg, pero dependiendo de la ruta de administración, las concentraciones plasmáticas máximas varían entre los 50 y 2000 ng/ml (Lizasoain et al, 2.002).

Razones principalmente éticas, nos impiden administrar cocaína a personas voluntarias a concentraciones similares a las que se autoadministra un toxicómano real, con fines de investigación. Además las cantidades utilizadas por los adictos no son de una pureza 100%, por lo que la farmacocinética de la cocaína está poco estudiada y sus datos no son reales. Existen algunos estudios de farmacocinética publicados en los que los resultados sugieren que, los consumidores crónicos pueden consumir cantidades mayores, con relativa impunidad toxicológica, que hay una gran variedad de metabolitos que se pensaban que se producían en cantidades insignificantes (como la norcocaína y la etilmetilecgonina) y sin embargo se ha comprobado que se forman en cantidades importantes. Y por último se ha visto que en consumidores crónicos, la vida media de la cocaína es mayor de lo que previamente se había pensado o intuido. Todas estas variaciones como decíamos anteriormente van a depender de la ruta

de administración (Blaho et al, 2.000; Moolchan et al, 2.000; Karch 2.009).

2.1.1.- ABSORCIÓN:

Como hemos visto las diferentes rutas de administración van a provocar diferentes niveles plasmáticos de la cocaína y sus metabolitos en sangre.

a) En los casos en los que se mastican las hojas de coca, proceso que se lleva a cabo en los países originarios de esta planta desde hace más de 3.000 años, no ha sido hasta hace poco cuando se han realizado estudios farmacocinéticos. Habitualmente estos sujetos consumen aproximadamente entre 12 y 15 g en 3 ó 4 veces al día. Dependiendo de la calidad de la hoja, el contenido en alcaloides puede variar, aunque no suele ser mayor del 0,5% del peso de la misma. Por tanto la cantidad de cocaína consumida de una vez no suele superar los 75 mg. En un experimento con consumidores voluntarios noveles, que escupían la saliva una vez masticada la hoja, tenían un pico de concentración plasmática de 38 ng/ml en la primera hora tras el consumo. En consumidores crónicos que se tragaban la saliva, podían alcanzar niveles de 249 ng/ml, con un rango muy amplio (entre 130 y 859 ng/ml) en la primera hora. Estas concentraciones suponen los límites inferiores de los alcanzados si la sustancia se inhala por vía nasal (se esnifa) (Homstedt et al, 1.979).

b) Por tanto en los sujetos que esnifan la cocaína, el pico plasmático de concentración es proporcional a la cantidad de cocaína ingerida. Su absorción es rápida y la biodisponibilidad es

buena, con una absorción media de menos de 2 minutos (Jeffcoat et al, 1.989). Sin embargo como la cocaína también es vasoconstrictora, va a provocar una inhibición de su propia absorción y el tiempo necesario para alcanzar el pico máximo se hace mayor si se aumenta la dosis. Por ejemplo, 100 mg, el equivalente a 2-3 “rayas” van a producir concentraciones plasmáticas de 50-100 mg/ml, suficiente para aumentar la frecuencia cardiaca y la tensión arterial de forma transitoria.

Estudios de laboratorio han demostrado que el esnifado de cocaína es un método tan eficaz como la administración de la droga vía intravenosa o fumada. Y la tolerancia tanto del comportamiento como de los efectos cardiovasculares comienzan muy rápidamente, casi a la segunda dosis que se consume (Foltin et al, 1.988; Brogan et al, 1.992; Karch, 2.009). Pero el problema que se plantea a los investigadores es que en la práctica, la cantidad de droga utilizada en la calle, en la vida real, es mucho mayor que la utilizada en los test de laboratorio, por lo que las cifras y las conclusiones no se pueden admitir como definitivas (Foltin y Haney, 2.004).

c) La cocaína se sigue usando en la cirugía, sobre todo en otorrinolaringología y en cirugía plástica como anestésico local, pero su uso ha descendido de forma considerable en los últimos 25 años, ya que presenta importantes efectos secundarios y se han descubierto otras sustancias alternativas con la misma eficacia (Long et al, 2.004).

La utilización de compresas empapadas en cocaína, se ha utilizado en otorrinolaringología para controlar epistaxis, pero una cantidad considerable de cocaína era absorbida y se podían

alcanzar niveles de cocaína en sangre de hasta 600 ng/ml en la primera media hora. Estas concentraciones tan elevadas en sangre podrían explicar las complicaciones cardiovasculares que se han presentado (Laffey et al, 1.999).

A veces se sigue aún utilizando mezclada con epinefrina en líquido, formándose lo que se conoce como pasta o barro de cocaína. A veces se añade bicarbonato a la mezcla, pero aún así los niveles plasmáticos encontrados son muy elevados, llegando a concentraciones incluso superiores a 2000 ng/ml (Lips et al, 1.987; Bromley y Hayward, 1.988).

La aplicación quirúrgica de cocaína, incluso a bajas dosis, pueden ser detectadas en test de orina incluso hasta después de 3 días de la administración. Cuando un paciente que va a ser intervenido quirúrgicamente del conducto lacrimal, se puede anestésiar con una solución tópica de 3 ml de clorhidrato de cocaína al 4%. Sin embargo tras esta aplicación se van a obtener resultados positivos a cocaína y sus metabolitos en orina a las 24 horas, con concentraciones superiores a los 300 ng/ml (Cruz et al, 1.991).

A veces se plantea la posibilidad de contaminación del cirujano tras la manipulación de la cocaína, sin embargo se ha visto que si este maneja las soluciones anestésicas con guantes, se obtienen resultados negativos en los test de orina, mientras que si no utiliza guantes de látex durante la intervención, es posible que se obtengan resultados positivos en dichos test (Karch, 2.009).

d) La cocaína intravenosa producen niveles plasmáticos mucho mayores que la administración por cualquier otra vía, excepto si es fumada en forma de “crack”. La administración intravenosa puede

provocar un cuadro tóxico grave e incluso puede llevar a la muerte del sujeto. El paso de la cocaína es directo al torrente sanguíneo. Así un bolo de 40 mg de cocaína intravenosa produce concentraciones plasmáticas entre 200-500 ng/ml a los 10 minutos (Kumor et al, 1.988).

Aunque la administración intravenosa produce una respuesta inmediata y más intensa que por cualquier otra vía, como hemos destacado anteriormente, sin embargo es menos adictógena esta vía que otra debido a que es más difícil mantener el “subidón”, por lo que este dura poco tiempo y habría que repetir las inyecciones de forma reiteradas cada poco tiempo. Pero este aumento del número de inyecciones va a aumentar el riesgo de infecciones de transmisión por vía parenteral, como por ejemplo el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o las lesiones vasculares localizadas como flebitis, abscesos cutáneos, etc. (Buchanan et al, 2.006; Karch, 2.009).

e) La cocaína se absorbe rápida y completamente a través de las mucosas genitales y pueden alcanzar niveles plasmáticos elevados rápidamente. Además como la cocaína actúa como anestésico local se ha utilizado en muchos casos para hacer más confortables ciertas prácticas sexuales. No sólo por vía vaginal sino también por vía rectal. Incluso se ha descrito un priapismo prolongado si se aplica de forma tópica en el glande del pene (Rodriguez-Blazquez et al, 1.990; Munarriz et al, 2003).

La aplicación genital es utilizada más frecuentemente como método de ocultación en casos de contrabando de cocaína, mediante la introducción de bolas de cocaína envueltas en bolsitas de látex, por el ano o la vagina. Se han descrito casos en los que

como consecuencia de la rotura de algunas de estas bolas, se ha producido la muerte del sujeto (Benjamin et al, 1.994; Klein et al, 2.000). La concentración en plasma después de la aplicación rectal nunca se ha medido (Karch, 2.009).

f) La cocaína se puede adherir a la piel y se puede absorber a través de ella, pudiendo permanecer adherida a ella hasta 3 días después de la exposición y no es fácil de eliminarla, posiblemente porque al ser una sustancia cargada positivamente se une a electrones de las proteínas de la piel y del pelo. Para su eliminación es necesario el lavado de la misma con sustancias disolventes (Levisky et al, 2.000; Kidwell y Smith, 2.001).

A pesar de esto, nadie puede absorber suficiente cantidad de cocaína por esta ruta para que se produzca un resultado positivo en un test de orina, dado que la cantidad absorbida es mínima (Maloney et al, 1994).

g) En 1.986 aparece por primera vez la práctica de inhalar mediante la acción de fumar la cocaína base extraída con solventes volátiles del clorhidrato de cocaína, sustancia conocida como “crack” (se conoce así por el ruido que hace al calentarse mientras se fuma) (Washton y Gold, 1.986).

En estudios de laboratorios controlados, la concentración plasmática de cocaína medida entre 6 y 12 minutos después de fumar 50 mg de “crack” alcanza niveles entre 250-350 ng/ml (Foltin y Fischman, 1.991). En aquellos casos de fumadores de “crack” con síntomas que acuden a urgencias presentaron concentraciones similares las que se obtuvieron en los ensayos descritos (Blaho et al, 2.000).

Se puede dar el caso de fumadores pasivos expuestos al vapor de la combustión del “crack” en un recinto cerrado y que presentan resultados positivos en los test de orina (Baselt et al, 1.991).

h) La cocaína se absorbe bastante bien por el tracto gastrointestinal, así por ejemplo los masticadores de las hojas de coca que se tragan la saliva, van a alcanzar concentraciones superiores a aquellos que no se la tragan tras masticarla. El pico de concentraciones plasmáticas se alcanza aproximadamente a la hora de la administración por vía intestinal (Karch, 2.009).

Particularmente importante es el caso de los “body-packer”. Este término (también denominado “mula”, “culero” o “correo”) hace referencia a un sujeto portador de objetos extraños intrabdominales, generalmente con envoltorios de látex, goma o celofán, que contiene cocaína, heroína, hachís, anfetaminas u otras drogas ilegales con fines de contrabando, aunque la droga más frecuentemente transportada es la cocaína (Madrazo et al, 2.007; Díaz Ruiz, 2.008). Suelen ser varones jóvenes, con edades comprendidas entre los 20 y los 30 años, con historia de viajes recientes desde países tradicionalmente exportadores de drogas ilícitas.

Habría que establecer la diferencia con los “body-stuffer” que serían aquellos sujetos que son sorprendidos con una sustancia ilícita y que tratan de ocultarla para que no se la incauten los miembros de las fuerzas policiales, ingiriéndola, siendo en este caso mucho menor la cantidad de droga ingerida. Por otro lado, aquellos sujetos que ocultan cápsulas con drogas ilícitas en el ano, introduciéndola directamente por este, se conocerían como “body-

pusher” (Marco y Laliga, 2.002; Díaz Ruiz, 2.008; Lozano et al, 2.009).

La mayoría de los paquetes tienen forma redonda u ovalada y se pueden detectar mediante la utilización de radiografías simples, aunque el TAC es la prueba de elección al ser más sensible a su detección. Los paquetes de cocaína tiene una consistencia muy similar a la de las heces, mientras que las de hachís tiene mayor densidad y las de heroína tiene transparencia gaseosa (Hergan et al, 2.004).

Una ingesta de paquetes de cocaína que se presente de forma asintomática deberá de ser tratada de forma conservadora, sin embargo en caso de la rotura de un paquete se presentará como una emergencia quirúrgica, debido a las altas cantidades de cocaína absorbidas a través de la mucosa digestiva. Las concentraciones que se pueden alcanzar en casos de muertes de “body-packers” en los que se produce la rotura de alguna cápsula pueden alcanzar niveles de 3 a 11 mg/ml, incluso niveles superiores a los observados en aquellos consumidores por vía parenteral. Incluso en aquellos casos en los que no se rompe ningún paquete, se pueden encontrar pequeñas cantidades de cocaína en la orina del paciente (Karch, 2.009).

Otra forma de producirse la absorción gastrointestinal es mediante la bebida de refrescos que contienen cocaína o por la utilización de bolsas de té que contienen hojas de coca secas y picadas en su interior. Estas son bebidas populares en Sudamérica, donde se comercializan por ejemplo como bebida refrescante con sabor a limonada y a ginger ale (Coca Sek®).

Las bolsitas de té con hojas de coca, contienen aproximadamente 1 g de hoja seca triturada. Dependiendo del lugar de procedencia de dicha hoja y la especie del arbusto del que se extraen las mismas van a obtenerse diferente concentración de cocaína y benzoilecgonina en orina, concentraciones que pueden estar entre los 4000-5000 ng/ml entre 3,5-10 horas después del consumo (Jenkins et al, 1.996).

Por último, otro medio de absorción intestinal de la cocaína sería aquella que se vehiculizaría en la leche materna de madres consumidoras. Los niños lactantes van a ingerir junto a la leche restos de cocaína y sus metabolitos. Las cantidades transferidas en la leche varían de unas madres a otras y del momento de la lactancia en la que se mida, así será diferente la cantidad transmitida en la primera parte de la leche emitida y al final de la lactancia, en la última parte de la leche emitida. Aunque en algunos estudios los niveles detectados pudieron alcanzar hasta los 12 mg/L (Winecker et al, 2.001). La única forma de tener seguridad de la cantidad de cocaína emitida en la leche, sería realizando una determinación de la cantidad total encontrada en la leche de 24 horas y hacer una media de dicha concentración (Stowe et al, 2.003).

i) Otras consideraciones de la absorción de cocaína sería en la relación materno/fetal. Poco se sabe del ratio de transferencia de cocaína materno/fetal, ni se sabe si estas cantidades transferidas tienen alguna significancia. A la mitad del embarazo, el feto puede entrar en contacto directo con determinadas concentraciones de cocaína que ha podido absorber desde el líquido amniótico. Sin embargo no se sabe cuanta cantidad ha podido absorber el feto en

este momento ni tampoco si la cantidad absorbida produce algún daño sobre el desarrollo del mismo. En algunos estudios científicos, el 20% de los niños expuestos a la cocaína intraútero desarrollarán posteriormente en la vida adulta un cuadro de hipertensión arterial (Salisbury et al, 2.006).

Cuando se miden concentraciones de cocaína y sus metabolitos en orina, meconio y líquido amniótico de madres/hijos con historia de uso de cocaína prenatal, se ha observado una relación cualitativa pero no cuantitativa entre los niveles alcanzados en la madre y los niveles observados en el niño. Es decir que si bien el niño se impregnaría con la cocaína consumida por la madre por absorción a través de la placenta, los niveles encontrados en los niños no serían proporcionales a las cantidades halladas en las madres (Eyler et al, 2.005).

2.1.2.- METABOLIZACIÓN:

La cocaína es ampliamente distribuida por el organismo tras su absorción, en concreto su volumen de distribución varía entre 1,5-2 L/kg (57% de la administrada por vía oral y el 70% de la fumada) (Lizasoain, et al, 2.002).

En un adulto humano sano, la cocaína tiene una vida media que varía entre 0,5 y 4 horas, dependiendo principalmente de si se trata de un consumidor crónico o si por el contrario es un usuario nuevo. Además de lo anterior, se deberán de considerar otros factores a la hora de evaluar la vida media de cocaína en sangre, como por ejemplo la edad del individuo (la vida media es más larga

en recién nacidos que en sujetos adultos, del orden de 11-12 horas) (Karch, 2.009).

Aún siendo el aclaramiento de esta sustancia muy rápido, en concreto se habla de 2L/min (Moolchan et al, 2.000), la tasa de excreción también se ve alterada por la cantidad de cocaína consumida. Los fumadores de “crack” ingieren mayores cantidades de droga que los esnifadores, por lo que aunque el aclaramiento sea rápido, pueden quedar trazas de cocaína en el cuerpo durante semanas (incluso meses si consideramos el pelo o años en las uñas de los cadáveres) (Levisky et al, 2.000; Preston et al, 2.002).

La cocaína es rápidamente metabolizada en la sangre, generalmente por hidrólisis enzimática, para producir como metabolitos la benzoilecgonina, la metilecgonina y la ecgonina principalmente. Entre un 1-5% de la cocaína se elimina por vía renal sin cambios. El 45% de la cocaína ingerida se metaboliza a benzoilecgonina mediante la hidrólisis de las enzimas carboxilesterasas hepáticas. De igual manera el 45% de la cocaína es transformada en metilecgonina por medio de las colinesterasas séricas y aproximadamente un 10% se metabolizaría a norcocaína y a nitróxido de cocaína. Tanto la benzoilecgonina como la metilecgonina se metabolizarían a ecgonina. Si se produce un consumo combinado de cocaína con alcohol etílico, se produce una hidrólisis con la participación de las carboxilesterasas hepáticas en etilbenzoilecgonina (también llamado cocaetileno).

Si la cocaína se administra fumada se piroliza en una serie de compuestos químicos dependientes de la temperatura a la que es sometida la sustancia y el principal metabolito que se obtiene es la

anhidrometilecgonina (AEME), también conocida como metilecgonidina. Esta sustancia se puede determinar en orina incluso después de haber fumado pequeñas cantidades de cocaína, sin embargo no aparece en aquellos casos en los que se esnifa o se administra por vía intravenosa (Lizasoain et al, 2.002).

En el proceso de metabolización de la cocaína, están involucradas tres esterasas distintas (hCE-1, hCE-2 y hCE-3). La cocaína se transforma en benzoilecgonina mediante la acción de la hCE-1 y en metilecgonina por la hCE-2. Dependiendo de las condiciones de conservación de la sangre tras la extracción de una muestra, la cocaína se puede transformar espontáneamente en benzoilecgonina por medio de las esterasas sanguíneas. A menos que los tubos para la recogida de las muestras de sangre contenga fluoruro sódico (NaF) como conservante, toda la cocaína presente en la sangre postmortem, se convertirá en benzoilecgonina, ya que las esterasas sanguíneas mantiene su actividad algún tiempo después de la muerte. Al igual ocurre con la anhidroecgonina de los fumadores de “crack” que se transforma espontáneamente en cocaína (Karch, 2.009).

Existen pocas evidencias de que los niveles sanguíneos de colinesterasas tengan un efecto sobre la toxicidad de la cocaína, ya que si existe un déficit en la colinesterasa la cocaína se desvía a la ruta de la benzoilecgonina. Una cantidad despreciable de cocaína se desvía hacia el metabolismo oxidativo y a la producción de norcocaína. Esto se produce mediante dos caminos, una ruta en la que participa el citocromo CYP3A4 o la ruta en la que participa la FAD-monoxigenasa. En este metabolismo oxidativo, la cocaína pasa

a nitróxido de cocaína que se desmetila en norcocaína (Fandino et al, 2.002).

En ausencia de alcohol etílico en la sangre, los principales metabolitos de la cocaína por tanto son la benzoilecgonina y la metilecgonina. La proporción entre ambas en sujetos vivos no tiene relación con la vía de administración. La benzoilecgonina es la que mayores concentraciones alcanza, incluso en proporciones entre 10 y 11 veces mayores. Cada uno de los diferentes metabolitos de la cocaína tienen pequeñas diferencias en el grado de excreción y una marcada diferencia en el volumen de distribución. De hecho las medidas farmacocinéticas se han estudiado sólo para la benzoilecgonina. Pero los tiempos de detección de estos en la orina si se han establecido para los principales metabolitos. Así la benzoilecgonina es el primer metabolito que aparece en la orina, seguido de la metilecgonina, la norcocaína y la benzoilnorecgonina (Karch, 2.009).

Resultados de estudios científicos (Toennes y Kauert, 2.001; Cone et al, 2.003; Verstraete, 2.004) realizados en condiciones metabólicas cerradas y controladas indican que el patrón de excreción depende del patrón de ingestión de la sustancia, sin importar la ruta usada. Los niveles de concentraciones máximas van a ser por orden los de la benzoilecgonina, seguidos de la metilecgonina, la cocaína y la benzoilnorecgonina.

En los neonatos la vida media de la benzoilecgonina es de 1,5 a 2 veces más larga que en los adultos, por lo que se puede detectar en plasma hasta 24 horas después de la administración.

En consumidores crónicos (por encima de 8 g/día) una dosis de 20 mg intravenosa puede detectar la benzoilecgonina en sangre hasta 5 días después de la administración (Verstraete, 2.004).

Para calcular la cantidad de cocaína administrada a un sujeto, deberemos de conocer y combinar los niveles detectados de los distintos metabolitos y comparándolo con el volumen corporal, podremos calcular el volumen de distribución de la cocaína y de cada metabolito, así podremos determinar el porcentaje de cada sustancia en sangre/plasma en un momento determinado y podremos aproximarnos a la cantidad de cocaína administrada (Karch, 2.009).

En sujetos vivos la metilecgonina circulante es rápidamente convertida en ecgonina y los niveles suelen ser bajos. Sin embargo, después de muerto un sujeto, el metabolismo anaeróbico continúa y las condiciones no son buenas para la hidrólisis espontánea, así que el paso de cocaína a benzoilecgonina y de metilecgonina a ecgonina cesa. Al mismo tiempo la hidrólisis mediada por enzimas del tipo esterases continúan, con un ritmo más lento y la metilecgonina se sigue acumulando, esto y los niveles más bajos de benzoilecgonina, pueden dar una idea de los niveles antemorten (Logan y Peterson, 1.994).

2.1.3.- ELIMINACIÓN:

La cocaína es eliminada casi en su totalidad por la orina tras su biotransformación, con un aclaramiento renal de al menos 30 ml/min. La primera entidad detectada en orina es la cocaína y la benzoilecgonina, con concentraciones medias entre 235 y 14.900

ng/ml, respectivamente, pero se pueden alcanzar concentraciones mucho mayores, a veces hasta de 1.101.190 ng/ml de benzoilecgonina en algún caso aislado. Pero existen grandes diferencias individuales y en función de la ruta de administración de la cocaína, que van a modificar de forma importante los metabolitos que se producen y se excretan (Preston et al, 2.002).

Cuando se administra una dosis única de cocaína por vía intravenosa, intranasal o fumada en voluntarios y se recoge toda la orina de tres días, el pico máximo de concentración de cocaína ocurre en la primera muestra recogida y posteriormente cae hasta 1 ng/ml (que es el límite de detección) a las 24 horas. La benzoilecgonina es la sustancia más comúnmente detectada y es el metabolito más utilizado para monitorizar los tratamientos de desintoxicación, que pueden ser detectadas en orina hasta 3 ó 4 días después del último consumo, siempre teniendo en cuenta los factores modificadores que hemos mencionado anteriormente (Lizasoain et al, 2.002; Cone et al, 2.003).

Otros metabolitos presentes en menores cantidades son la metilecgonina y 6 metabolitos menores como la norcocaína, la benzoilnorecgonina, la m-hidroxicocaína, la p-hidroxicocaína, la m-hidroxibenzoilecgonina y la p-hidroxibenzoilecgonina.

Si la forma de administración de la cocaína ha sido fumada en forma de “crack”, además de los metabolitos más comunes, aparece también en orina la anhidroecgonina. Las concentraciones máximas en orina de cocaína, benzoilecgonina y metilecgonina aparecen, de forma respectiva, a las 2, 5 y 6 horas aproximadamente. El último positivo a cocaína tras haber fumado ocurre a las 55 horas, pero la

benzoilecgonina y la metilecgonina pueden seguir siendo detectadas en orina hasta 106 y 164 horas respectivamente (Huestis et al, 2.007).

La vida media de eliminación para la cocaína y sus metabolitos es generalmente más corta en fumadores, siendo más larga en sujetos que se la administran por vía intravenosa y mucho más larga en aquellos que utilizan la vía nasal. El metabolito con vida media más larga es la hidroxibenzoilecgonina (7-8,9 horas) y la que tiene la vida media más corta es la cocaína (2,4-4 horas). La vida media de la metilecgonina es de 4 horas aproximadamente y la de la benzoilecgonina es de 4-6 horas en sangre y de 2-3 días en orina, después de esnifar 100 mg o de 1,5 días después de administrar una dosis única de 20 mg por vía intravenosa (Cone et al, 2.003).

La benzoilecgonina es estable en muestras de orina y sangre que se conservan congeladas, sin embargo la cocaína no. La cantidad de benzoilecgonina y de metilecgonina en orina puede variar dependiendo de cómo se ha conservado la muestra y del conservante que se ha utilizado. En una muestra de orina con un pH entre 3 y 5 se puede conservar la metilecgonina estable por un periodo de 3 años, sin embargo a pH 9 va a desaparecer el 100% del mismo en tan sólo 30 días, ya que en condiciones alcalinas se hidroliza en ecgonina y no se puede detectar la metilecgonina. En condiciones de mayor acidez la cocaína se hidroliza más en metilecgonina que en benzoilecgonina, por lo que aumentan las concentraciones del primero en la muestra (Dungan et al, 1.994; Toennes y Kauert, 2.001).

En aquellos consumidores crónicos la excreción de la cocaína y sus metabolitos se mantiene durante mucho más tiempo que en consumidores ocasionales. La vida media de la cocaína en plasma es también más larga en usuarios crónicos que en noveles y lo mismo ocurre en la excreción urinaria. Las referencias estándar indican que el tiempo de excreción de la benzoilecgonina puede durar hasta 48 horas en consumidores crónicos, pero se han publicado muchos artículos científicos que describen unos resultados diferentes. A veces la benzoilecgonina ha podido ser detectada, por encima de los niveles de corte de las técnicas analíticas, por encima de las 120 horas, mientras que la cocaína se encontró en orina por un máximo de 24 horas después del último consumo.

La excreción de la benzoilecgonina fluctúa con el tiempo y no decrece en línea recta. El tiempo medio transcurrido desde la administración de la cocaína hasta que se obtiene un test negativo a benzoilecgonina suele ser de $43,6 \pm 17$ horas (con un rango entre 16 y 75 horas), el tiempo medio hasta el último test positivo fue de $57,5 \pm 31,6$ horas.

En resumen, el consumidor crónico que para de consumir cocaína, puede seguir excretando los metabolitos de esta hasta dos días después, e incluso después de obtenerse un resultado negativo a benzoilecgonina, al día siguiente se puede obtener un resultado positivo nuevamente (Preston et al, 2.002).

En casos de muerte relacionada con consumo de cocaína, las concentraciones de cocaína en orina pueden exceder las concentraciones de benzoilecgonina o de otros metabolitos (Karch et al, 1.998). Muchos, pero no ciertamente todos, de los test

comerciales de screening de orina están diseñados para detectar la benzoilecgonina pero no la cocaína propiamente dicha. Pueden existir algunas reacciones cruzadas pero estos test no detectan ningún otro metabolito ni cocaína, aunque estén presentes, de ahí la falsa impresión generalizada de que la cocaína no aparece en la orina de estos fallecidos, por ello hay que realizar test de confirmación cuantitativas. Actualmente la detección de cocaína en orina es indicador de que esta sustancia se ha consumido recientemente antes de la muerte, por otro lado, su ausencia lo único que evidencia es que la droga no se ha consumido en las últimas horas previas a la muerte (Jatlow, 1.998).

La mayoría de los test de inmunoensayo para screening en orina utilizado en los laboratorios de los hospitales, están diseñados para detectar la benzoilecgonina. Otros metabolitos, de más de una docena que se han descrito, pueden quedar sin detectar en estos test iniciales, aunque a veces presenten reacciones cruzadas, siendo necesario la realización de un análisis mediante otras técnicas de diagnóstico, como cromatografía de gases o cromatografía líquida con espectrometría de masas, con el que se pueden analizar la cocaína y todos sus metabolitos, incluyendo los productos de pirolisis, además el precio de estas técnicas de análisis cada vez tienen un precio más bajo (Klingmann et al, 2.000; Lewis et al, 2.004; Cognard et al, 2.006).

En una serie de análisis de 104 muestras postmortem, en los que aparecen resultados positivos a benzoilecgonina, metilecgonina o los dos, los resultados positivos a cocaína puede aparecer en un 66% de los casos, con concentraciones a veces muy elevadas

(hasta 78 mg/l). En este estudio, cuando la benzoilecgonina de la muestra de orina era mayor de 2 mg/L, la cocaína se detectó en un 83% de las muestras, pero si los niveles de benzoilecgonina es menor a 2 mg/L, en ese caso la cocaína aparece tan sólo en un 30% de las muestras (Ramcharitar et al, 1.995).

En un estudio de 99 casos de muerte relacionada con el consumo de cocaína, la concentración media de cocaína en orina en los que la muerte se produjo por el consumo de esta sustancia fue de $1,12 \pm 2,71$ mg/L. Pero en aquellos casos en los que la cocaína fue un hallazgo casual, la concentración media sólo fue de $0,487 \pm 0,75$ mg/L (Karch et al, 1.998) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Otras vías de eliminación o de depósito, aunque en cantidades mínimas, pueden ser el pelo, el humor vítreo, el sudor y la saliva. No existe acuerdo sobre la ruta o rutas mediante las cuales la cocaína se incorpora al pelo, pero la unión de esta a la melanina parece ser la más aceptada. Existe la evidencia de la difusión pasiva desde la sangre a los folículos pilosos, pero el pelo está cubierto por sebo, que puede contener también restos de la droga, además de la posibilidad de que exista una contaminación externa (Kidwell et al, 2.000). Así mismo no se sabe la influencia que puede tener el color del pelo sobre la unión de la melanina con la cocaína, y por tanto si puede influir sobre las cantidades determinadas, aunque muchas evidencias pueden hacer pensar que si tiene influencia pero existen otras experimentaciones que argumentan lo contrario (Kelley et al, 2.000).

Cuando se le suministra cocaína a voluntarios, el metabolito que se detecta de forma predominante en el pelo es la benzoilecgonina. Una dosis única de cocaína puede llevar a que sea detectado entre 2 y 6 meses, siempre con grandes diferencias interindividuales, especialmente en la cantidad de cocaína detectada. Si bien se pueden detectar todos los metabolitos de la cocaína, predominan los componentes originales.

Las concentraciones medias de cocaína en pelo de usuarios crónicos varían entre 1 a 5 ng/mg de pelo, incluso superiores en algunos casos (Baez et al, 2.000). Este depósito de cocaína en el pelo es estable de forma indefinida, un hecho que puede ser de gran importancia para responder a preguntas acerca del tipo de consumo del sujeto tras la muerte. Incluso puede ser útil para aquellos casos en los que se procede a la exhumación del cadáver. La cocaína incluso se ha detectado en el pelo de momias de masticadores de coca peruanos que murieron hace más de 1.000 años (Springfield et al , 1.993).

Además el almacenaje del pelo es fácil y requiere poco espacio, por lo que algunos médicos forenses están recogiendo pelo de forma rutinaria, para analizarlos o sólo para guardarlos y en caso necesarios realizar su análisis en un momento posterior de la investigación de la causa de la muerte (Karch, 2.009).

El depósito de cocaína en el humor vítreo sigue una buena correlación de concentraciones con las cantidades encontradas en sangre, aproximadamente entre un 0,88-0,94%. La ecgonina y la benzoilecgonina son las sustancias que más rápidamente se van a distribuir en el interior del humor vítreo, siendo muy útiles en aquellos

casos de investigación de muerte relacionadas con el consumo de cocaína (Duer et al, 2.006).

Sin embargo se han planteado conflictos entre distintos equipos de investigadores, en algunos de ellos se ha visto que la concentración de cocaína en un ojo tras la muerte y la concentración en el otro ojo 18 horas después de la muerte presenta variaciones muy importantes, entre 1 mg/L tras la muerte y 3,5 mg/L a las 18 horas (Hearn et al, 1.991). De forma contraria, otras investigaciones (Duer et al, 2.006) obtuvieron resultados contrarios, midiendo la cocaína y sus principales metabolitos mediante cromatografía de gases o cromatografía líquida con espectrometría de masas, en muestras de 50 autopsias, y encontraron una fuerte correlación entre los resultados de ambos ojos con los niveles hallados en sangre de las sustancias investigadas.

La cocaína y sus metabolitos se pueden excretar también por el sudor. La cocaína es el primer metabolito que aparece en el sudor, aproximadamente a las dos horas tras la administración. La metilecgonina y la benzoilecgonina también se van a detectar, apareciendo por orden la metilecgonina a las dos horas y la benzoilecgonina a las 4-8 horas tras el consumo, si es una pequeña cantidad y un poco antes si la cantidad es mayor. La metilecgonina se detecta en concentraciones mayores que la benzoilecgonina. Todos los metabolitos desaparecen del sudor a las 24 horas de su consumo.

La toma de una muestra de sudor es fácil y no invasiva, por lo que se está empezando a utilizar par monitorizar exposiciones a

cocaína en aquellos casos de tratamientos de desintoxicación y en otras investigaciones médico-legales (Kacinko et al, 2.005).

Por último el fluido oral es otra vía de eliminación de la cocaína. Está compuesto por saliva, productos gingivales y restos de la mucosa oral, como células o bacterias. La masa final del fluido oral procede en un 70% de la glándula submandibular y el 25% de la glándula parótida. El volumen total producido varía de 500 a 1500 ml al día. La saliva contiene escasas proteínas, por lo que la droga libre en plasma puede aparecer casi en la misma concentración en la saliva. Porque la cocaína es débilmente básica y la saliva normalmente es más ácida que el plasma, por lo que la concentración de cocaína ionizada en la saliva puede ser hasta 5 veces más alta que la concentración de cocaína en plasma. Por la misma razón la concentración de benzoilecgonina es entre dos y tres veces mayor en plasma que en la saliva. La saliva contiene una buena correlación de concentración con el plasma y por lo tanto la determinación de cocaína en saliva puede ser un buen indicador de un consumo reciente de esta sustancia (Ferko et al, 1.992; Karch, 2.009).

La cocaína es el principal metabolito hallado en la saliva, sin embargo la benzoilecgonina y la metilecgonina van a tener una vida media más larga (hasta 6,5 horas tras el consumo), además estos metabolitos se van a ir acumulando en la saliva con dosis repetidas de cocaína. Las proporciones relativas y las concentraciones absolutas de cocaína y sus metabolitos van a depender de cómo se recoja la saliva. Si la muestra se recoge tras estimular la salivación, va a tener menor concentración de metabolitos que si no se estimula

(Kato et al, 1.993). Además se puede investigar en saliva el cocaetileno (Cognard et al, 2.006).

A la hora de interpretar los resultados de los análisis de cocaína y sus metabolitos en saliva tendremos que tener las mismas precauciones que en las determinaciones en sangre. Así ante concentraciones pequeñas de cocaína en saliva, podría tratarse de casos de consumidores crónicos, en los que persisten restos de estas sustancias en la saliva durante un tiempo aunque no hayan vuelto a consumir, por lo que no es útil para determinar un consumo reciente. Además en aquellos casos en los que el sujeto se encuentre en proceso de desintoxicación o de abstinencia, los depósitos de cocaína y sus metabolitos en zonas de almacenaje lipofílico, como el sistema nervioso central, van a continuar liberando estas sustancias y pueden aparecer durante semanas en saliva y en orina (Weddington, 1.990).

2.2.-TOXICODINÁMICA DE LA COCAÍNA:

La cocaína es una amina simpaticomimética de acción indirecta, es decir, que es capaz de imitar las acciones de las catecolaminas, no actuando sobre los receptores adrenérgicos o dopaminérgicos directamente, sino que producen un aumento de la disponibilidad de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica y por tanto en el torrente circulatorio (Lizasoain et al, 2.002). La cocaína ya sea inhalada, por aspiración nasal o por vía intravenosa, pasa rápidamente a sangre y al ser una sustancia liposoluble atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, produciéndose los cambios neuroquímicos de forma rápida, fundamentalmente el

bloqueo por inhibición de la recaptación presináptica de la dopamina, la noradrenalina y la serotonina (Ochoa et al, 2.011).

La cocaína es un inhibidor de los procesos de recaptación tipo I (es decir, aumenta la biodisponibilidad en la hendidura sináptica de noradrenalina y dopamina fundamentalmente). El aumento de la dopamina a este nivel, media en la euforia que produce y parece que está implicado este mecanismo de acción. El consumo crónico de esta sustancia también produce cambios en la biodisponibilidad de la dopamina, no sólo responsable de los cambios conductuales sino también en las propias acciones bioquímicas de la cocaína. El transportador de la recaptación de la dopamina, controla los niveles de este neurotransmisor a nivel de la hendidura sináptica, ya que incorpora rápidamente a la terminal presináptica la dopamina liberada. Por tanto parece que dicho transportador es necesario para la acción biológica de la cocaína, ya que al bloquearlo, uniéndose a él de forma específica y con gran afinidad inhibiría la recaptación dopaminérgica (Lizasoain et al, 2.002).

El transportador unido a la terminal presináptica que bloquea la cocaína sería el DAT1, que puede ser totalmente o tan sólo parcialmente bloqueado, lo que produciría una inhibición completa o un enlentecimiento de dicha recaptación. La dopamina se une fuertemente al DAT1 formando un complejo que bloquea la función de transporte. Este no puede seguir desempeñando su función y por lo tanto esto provoca el aumento de dopamina en la hendidura sináptica. Esto resulta en un aumento de la acción postsináptica y una prolongación de la señalización dopaminérgica en los receptores de las neuronas postsinápticas, aumentando el estímulo. La

exposición prolongada a la cocaína provoca una desregulación de la homeostasis de la normalidad de la señalización dopaminérgica, a través de la baja regulación de los receptores de la dopamina y la transducción de su señal. La disminución de esta señal tras el uso crónico de cocaína contribuye a producir trastornos del estado de ánimo depresivo y sensibilizar al circuito de recompensa del cerebro, importante en los efectos reforzantes de la cocaína en la adicción y la recaída del consumo (Karch, 2.009).

El exceso de noradrenalina que se produce, no es sólo por la inhibición secundaria de la recaptación a nivel de la hendidura sináptica, sino también por estimulación directa sobre las vías centrales estimulando la liberación de esta desde la médula adrenal (Chiueh y Kopin, 1.978). Su elevación puede llegar a multiplicarse hasta cinco veces por encima de los niveles en sangre considerados como normales en los consumidores de cocaína (Mouhaffet et al, 1.995). Dicha descarga o tormenta adrenérgica, sería la responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos y de las complicaciones agudas de la cocaína (aumento de la presión arterial, dilatación pupilar, sudoración, temblores, etc.).

Además la cocaína también bloquea la recaptación de serotonina, produciéndose con el consumo crónico cambios en estos neurotransmisores con una disminución de la biodisponibilidad que se refleja en la disminución de los metabolitos 3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol (MHPG) y el ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA). Estos efectos sobre la neurotransmisión catecolaminérgica y serotoninérgica, constituyen la base de su mecanismo de acción como droga generadora de dependencia (Lizasoain et al, 2.002). El

bloqueo del receptor de la serotonina puede tener un efecto sobre las células dopaminérgicas del área tegmental ventral, ya que este área recibe neuronas serotoninérgicas procedentes de los núcleos del rafe. La implicación de varios neurotransmisores en la funcionalidad de la cocaína explicaría que los bloqueantes específicos del transporte de dopamina no imiten los efectos de la cocaína.

El aumento de dopamina en el espacio intersináptico produce diversos efectos como pueden ser la inhibición de la síntesis de dopamina o la inhibición de la liberación de neurotransmisores por parte de las células postsinápticas en el núcleo caudado, el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal medial. La inhibición de la recaptación de serotonina en el rafe dorsal y de norepinefrina en el locus cerúleo pueden ser los responsables de la inhibición de la actividad neuronal que se produce en dichas áreas. El efecto de la cocaína sobre el transportador de norepinefrina puede contribuir a algunas de sus acciones nocivas sobre el sistema cardiovascular que pueden incluso llegar a producir la muerte del sujeto (Karch, 2.009).

Los circuitos de recompensa implicados en el consumo de cocaína afectan al haz prosencefálico medial, al área tegmental ventral, el hipotálamo lateral y algunas áreas de la corteza prefrontal. Este sistema de recompensa se activa por mecanismo de reforzamiento comunes a todas las drogas de abuso. La auto-administración de cocaína parece mediada por la inhibición de la recaptación de dopamina por efecto presináptico en las neuronas dopaminérgicas, pero además combina factores fisiológicos,

psicológicos y conductuales (Ochoa et al, 2.011). El aumento de la concentración en la hendidura sináptica de dopamina y de la transmisión dopaminérgica, está directamente asociada a la experiencia de la “euforia cocaínica” (Volkow et al, 1.999). Las vías dopaminérgicas en las que actúa la cocaína dan soporte neural a las experiencias placenteras o reforzantes básicas, no sólo de la adicción, sino también de la ingesta alimentaria y la conducta sexual. La cocaína activa dichas vías de un modo intenso y anómalo y da lugar a un placer distorsionado, muy apetitivo, fuera del rango de las experiencias reforzantes naturales (comida, sexo,...).

El denominado circuito neuronal básico de la recompensa, como decíamos, está localizado en el área limbo-pálido-estriatal e incluye el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, el núcleo pálido ventral y la corteza prefrontal (Kalivas y McFarland, 2.003). Las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas proyectan sus axones sobre las células espinosas de tamaño medio del núcleo accumbens dotadas de receptores dopaminérgicos sinápticos y extrasinápticos. Estas células sintetizan y acumulan en su interior GABA y péptidos opioides endógenos (encefalinas y dinorfinas) que se activan por la presencia o evocación del agua o de la comida y, si se ha probado previamente, también con la cocaína (Carelli y Ijames, 2.001). A su vez las neuronas espinosas medias proyectan sobre otras regiones de los circuitos de recompensa, entre las que se incluye el hipotálamo lateral, el córtex prefrontal medio y sobre otras estructuras límbicas. El 90-95% de la masa del núcleo accumbens está formada por estas neuronas espinosas de tamaño medio que reciben también cientos de miles de axones con glutamato

procedentes del córtex prefrontal, la amígdala, el hipotálamo y el tálamo (Berke y Hyman, 2.000). Las neuronas del núcleo accumbens tienen sinapsis dobles en sus dendritas con proyecciones dopaminérgicas y glutamatérgicas. Habitualmente, las neuronas espinosas del núcleo accumbens se encuentran en un estado de activación bajo que puede aumentar si hay suficiente entrada de glutamato. En esta circunstancia, las proyecciones dopaminérgicas se hacen excitatorias a través de su acción en los receptores DAT1. El papel modulador de la dopamina en los circuitos de recompensa se ejerce merced a esta condición de membrana bi-estable que tienen estas neuronas espinosas y las neuronas corticales, conectadas a ellas mediante los axones dopaminérgicos.

Las neuronas espinosas medias con receptores DAT1 sintetizan principalmente dinorfinas y proyectan sobre receptores opioides *kappa*, las neuronas con receptores DAT2 contienen encefalinas y proyectan sobre receptores opioides *mu*. Como consecuencia, puede anticiparse que la utilidad terapéutica potencial en la cocainomanía de los agentes selectivos DAT1 y DAT2 ha de ser diferente. La cocaína, las anfetaminas, el alcohol, los opioides, el cannabis y la nicotina, incrementan también las concentraciones de dopamina en la unión dopaminérgica del núcleo accumbens y por esta razón cada una de ellas puede inducir deseo de consumir cualquiera de las otras sustancias.

Podríamos considerar que el núcleo accumbens es el “lugar universal de las adicciones”, el área tegmental ventral el “lugar de las recompensas naturales” y el córtex prefrontal sería el “lugar de las funciones ejecutivas” (Caballero, 2.005).

Por otra parte, es conocido que la cocaína fue el primer anestésico local utilizado en clínica. Desde entonces, se han sintetizado un número importante de estos agentes anestésicos, el primero de los cuales fue la procaína (novocaína) en 1.905. La cocaína comparte con todos estos compuestos el mecanismo de acción de anestesia local: la disminución de la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio, lo que produce un bloqueo de la conducción nerviosa. Las soluciones de cocaína utilizadas, únicamente para anestesia tópica, varían del 1 al 10%. Aunque han sido sustituidas por fármacos más manejables y con menos efectos secundarios, se utilizó hasta hace poco tiempo en anestesia oftalmológica y en anestesia tópica de la mucosa nasal previa a la intubación nasotraqueal.

En cuanto a sus efectos farmacológicos, podemos destacar la acción de la cocaína sobre el sistema nervioso central, donde es un potente estimulante, aunque sus efectos dependen de factores como: tipo de consumidor, ambiente de consumo, dosis y vía de administración. Dosis moderadas ocasionan una elevación del estado de ánimo, sensación de mayor energía y lucidez, disminución del apetito, insomnio, mayor rendimiento en la realización de tareas, disminución de la fatiga e hiperactividad motora, verbal e ideativa.

Estos efectos son análogos a los producidos por las anfetaminas, aunque menos duraderos, hasta el punto de que los adictos a cocaína describen efectos gratificantes en los mismos términos que los adictos a las anfetaminas. Pasado el efecto agudo aparece un periodo de cansancio, fatiga y disforia, más pronunciada cuanto más rápidos e intensos son los efectos producidos por la

cocaína. Generalmente aparece el deseo de la droga (“craving”), debido fundamentalmente a la inhibición de la recaptación de la dopamina, como ya hemos mencionado anteriormente.

La administración de cocaína por vía endovenosa da lugar a una sensación de “flash”, intensamente placentera y descrita como una sensación análoga a un orgasmo. Como hemos visto anteriormente se comparten los núcleos placenteros de las sustancias y del sexo.

Se han descrito en los consumidores de cocaína alteraciones de la percepción, alteraciones de la capacidad crítica y discriminativa (toma de decisiones erróneas), pseudoalucinaciones táctiles (bichos debajo de la piel, arena corriendo bajo la piel), auditivas (autorreferenciales sobre todo, con contenido de crítica y de reproche, que le llevan al sujeto a un miedo incontrolable) y visuales (copos de nieve brillantes o coloreados), conductas estereotipadas, bruxismo y movimientos compulsivos.

En cuanto al estímulo o aumento de la actividad del sistema simpático, a través del estímulo sobre los receptores α y β adrenérgicos, se manifiestan fundamentalmente sobre el aparato cardiovascular. Así vemos que la cocaína produce vasoconstricción por su efecto simpaticomimético periférico y el aumento de la presión arterial por su efecto inotrópico y cronotrópico positivo unido al efecto vasoconstrictor. La bradicardia que se puede presentar a dosis bajas, se debería a una depresión del nodo sinusal pero lo más frecuente es que se presente una taquicardia por estímulo sinusal, como consecuencia directa del estímulo simpático, tanto central como periférico. Así mismo se ha observado un aumento de la fuerza

de contracción y de la frecuencia cardiaca por un estímulo de los receptores β_1 fundamentalmente. También, como consecuencia de su estímulo simpático, se produce midriasis, temblor y sudoración.

En relación a esto último, como consecuencia del consumo de cocaína, se produce un aumento del calor, como consecuencia de un aumento de la actividad muscular y de la disminución de la pérdida de calor corporal por la vasoconstricción. La cocaína aumenta la temperatura corporal por pérdida del control dopaminérgico de los receptores hipotalámicos reguladores de la temperatura, por agotamiento de los depósitos de dopamina, con hipertermia de rebote. Esta hipertermia puede ser acompañada de convulsiones (análogas a la hipertermia del síndrome neuroléptico maligno) y que se atribuyó al principio a una sobredosis, pudiéndose producir, sin embargo, la muerte súbita con dosis bajas pero continuas de la droga.

La intoxicación aguda por cocaína se produce como consecuencia de la hiperactividad noradrenérgica y dopaminérgica, afectando a múltiples aparatos y sistemas. Así como hemos dicho a nivel cardiovascular provoca palpitaciones, bradicardia o taquicardia, arritmias (la más frecuente sería una fibrilación auricular aunque también puede provocar una taquicardia e incluso una fibrilación ventricular que es la causa más frecuente de muerte súbita por consumo de cocaína), hipertensión arterial e infarto de miocardio. El consumo simultáneo de cocaína y alcohol etílico produce una sustancia, el cocaetileno, que es un metabolito activo de mayor toxicidad cardiaca que la cocaína. Su potencial arritmogénico y de

producción de muerte súbita es superior (hasta 5 veces mayor) que la propia cocaína.

En el aparato respiratorio se produciría una taquipnea y una respiración irregular. El “crack” fumado es el responsable de la mayoría de las complicaciones agudas que produce la cocaína, tales como edema agudo de pulmón (generalmente de origen no cardiogénico, por aumento de la permeabilidad de la barrera hematoalveolar). También se puede asociar “pulmón de crack” con dolor torácico inespecífico, tos productiva de esputo hemoptoico y a veces con hemoptisis franca y que suele tener origen isquémico. La exacerbación de un cuadro asmático, de cuadros de neumotórax, neumomediastino y neumopericardio se pueden producir por la realización de maniobras de Valsalva forzadas para aumentar los efectos de la cocaína. A veces, aunque excepcionalmente, se puede provocar una parada respiratoria tras la administración de cocaína intravenosa.

En el aparato digestivo podemos apreciar anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y a veces complicaciones isquémicas intestinales que pueden desencadenar colitis isquémicas y ulceraciones gastrointestinales con perforación.

A nivel neurológico se pueden presentar cefaleas (la complicación más frecuente), ictus cerebrales (la cocaína es la causa más frecuente de ictus en personas jóvenes), hemorragia cerebral, generalmente subaracnoideas, aunque pueden aparecer también intraparenquimatosas. Convulsiones, del tipo gran mal o tipo tónico-clónicas. Ansiedad, tras desaparecer los efectos euforizantes, confusión, irritabilidad, euforia, alucinaciones visuales y táctiles,

alteraciones de la percepción y reacciones paranoides (Lizasoain et al, 2.002).

3.- CARDIOTOXICIDAD Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR ASOCIADA AL CONSUMO DE COCAÍNA:

Centrándonos en el tema que nos ocupa en esta tesis doctoral, haremos hincapié en las acciones tóxicas del consumo continuado de cocaína sobre el aparato cardiovascular, y más específicamente en el corazón.

Como hemos visto anteriormente, tanto la cocaína como el resto de estimulantes de abuso (anfetaminas y derivados) alteran el metabolismo de las catecolaminas, aumentando sus niveles plasmáticos. Las complicaciones que se pueden presentar tras el consumo de cocaína por la mediación de este aumento de catecolaminas, van a ser principalmente de tipo cardiovascular. Estos efectos se llevan a cabo por medio de receptores específicos, fundamentalmente los α 1-adrenérgicos, situados en los vasos sanguíneos y los β 1-adrenérgicos situados en el corazón. Estos receptores están acoplados a la fosfolipasa C por la vía de la proteína G.

Cuando este receptor se activa, el fosfoinositol se rompe en inositol fosfato y diacilglicerol, lo que hace que se produzca la liberación de calcio en el interior de la célula de la pared vascular provocando la vasoconstricción. Los receptores α 2 se encuentran en los vasos sanguíneos y en las neuronas, por ello la acción de la cocaína se producen en ambos niveles.

La estimulación de los receptores a nivel vascular va a producir una inhibición de la enzima adenil-ciclasa, disminuyendo consecuentemente los niveles de AMP cíclico ocasionando la vasoconstricción de los mismos. Además la estimulación de estos receptores a nivel del sistema nervioso van a inhibir la liberación de norepinefrina desde las terminaciones nerviosas postganglionares, lo que hace que disminuya el flujo simpático.

La principal catecolamina que actúa a nivel cardiaco es la norepinefrina (NE), que dentro de la circulación cardiaca local asume funciones de neurotransmisor. Esta sustancia es liberada a la hendidura sináptica cada vez que se produce la transmisión de un impulso nervioso, una vez que la terminación presináptica recapta la NE de la hendidura, se para dicha liberación. A nivel cardiaco tan sólo el 30% de la NE liberada es metabolizada mediante la catecoloxi-metil transferasa (COMT), mientras que el 70% restante sufre la recaptación hacia la terminación presináptica. La cocaína lo que provoca es que impide dicha recaptación y la metabolización de la NE por lo que esta pasa al torrente circulatorio de forma activa y va a actuar como hormona circulante sobre sus receptores específicos y no como un mero neurotransmisor. Por ello podemos decir que los consumidores de cocaína van a tener concentraciones elevadas de catecolaminas circulantes (Mahlakaarto et al, 1.998), incluso en aquellos recién nacidos de madres que han abusado de sustancias, presentan una función simpática alterada (Ward et al, 1.991). Antes se pensaba que la toxicidad de la cocaína y la de las catecolaminas podrían ser términos intercambiables, pero posteriormente se ha visto que esto no es así, el proceso de acción es mucho más

complicado en cuanto a la toxicidad de los consumidores de cocaína, por el gran número de receptores sobre los que pueden actuar.

En el proceso de contracción de los miocitos cardiacos, la NE se une a los receptores α y β , aunque con mucha mayor afinidad por los receptores α . Una vez que se produce esta unión a los receptores se abren los canales de calcio, dependientes de gasto energético y de cambios de voltaje, conocidos como canales lentos de calcio, entre otros. El calcio también se libera de los sitios de almacenamiento dentro del miocito. Una vez que el nivel de calcio dentro de la célula ha aumentado 100 veces, los miofilamentos son capaces de contraerse. Si los niveles de calcio citosólico son demasiado altos, por cualquier razón (esto incluiría la administración de fármacos inotrópicos que elevaría las concentraciones de calcio en el interior del citoplasma celular e incluso polimorfismos nucleares, donde un exceso de calcio se libera desde el retículo endoplásmico), se produce un daño irreversible a los miofilamentos, un cuadro conocido como necrosis en bandas de contracción, que estudiaremos más adelante.

El ciclo de contracción concluye cuando el calcio vuelve a sus niveles de reposo por expulsión al espacio extracelular y se produce la recaptación del calcio sobrante por parte del retículo endoplásmico. La estimulación de los receptores α se produce durante el incremento del calcio intracelular por medio del inositol trifosfato que facilita la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico y por el diacilglicerol que refuerza la producción de proteinquinasa C, la cual interactúa con los canales de calcio y con los receptores β . Esta combinación de procesos hace que se

produzca un incremento importante de la cantidad de calcio intracelular libre, pudiendo llegar a niveles tóxicos para la célula, manifestándose como alteraciones de los potenciales de membrana y alterando la normal conducción del impulso y la contracción miocárdica (Karch 2.009).

Los consumidores de cocaína también activan el sistema enzimático de la calmodulina-quinasa II, que no sólo provoca que el corazón de estos consumidores de cocaína aumente de tamaño, sino que también eleva las concentraciones de calcio en el interior del citoplasma celular y causa alteraciones en las diferentes isoformas de la miosina dentro del miocardio. El resultado es la hipertrofia y la remodelación del miocardio (Henning y Cuevas, 2006). La NE también hace que el corazón crezca, pero a través de una vía diferente, mediante dos sistemas de receptores acoplados a la proteína-G muy distintos, por una parte, una leve estimulación de los receptores β_2 mejora la función cardíaca, mientras que la estimulación excesiva conduce a una miocardiopatía congestiva dilatada. La estimulación excesiva de los receptores adrenérgicos pone en marcha el proceso de la apoptosis de los miocitos (auto-destrucción de las células cardíacas), exagerando aún más el proceso de remodelación miocárdica. De hecho, la estimulación adrenérgica causa por lo menos dos tipos diferentes de daño miocárdico. La activación de mitógenos destructores de proteínas y un aumento de la toxicidad mitocondrial, ambos producen un aumento de la generación de radicales libres de oxígeno reactivo (Singh et al, 2.001). Importa muy poco si la remodelación es secundaria a un exceso de catecolaminas o a la activación directa de

los genes responsables de la remodelación miocárdica. El resultado es el mismo, la apoptosis o muerte celular y la remodelación o fibrosis del miocardio (Karch 2.009).

Existen pocos datos que nos hagan pensar que los usuarios de cocaína respondan de forma anormal a las concentraciones elevadas de catecolaminas, parece ser que esto depende más de la heterogeneidad genética. El exceso crónico de catecolaminas en sangre está asociado habitualmente a una pobre estimulación de los receptores β , sin embargo en los consumidores de cocaína no aparece esta baja estimulación (Conlee et al, 1.991).

El mecanismo de toxicidad de las catecolaminas sobre el aparato cardiovascular viene condicionado porque concentraciones persistentemente elevadas de catecolaminas circulantes dan lugar a los efectos nocivos. La hiperactivación de los receptores α de las fibras del músculo liso de los vasos coronarios ocasionan una vasoconstricción de estos, que originan una isquemia del miocardio. La estimulación simultánea de los receptores α y β , genera que la vasoconstricción inducida por la cocaína, se acompañe a su vez de un aumento de la demanda de oxígeno (Lange et al, 2.004). En sujetos con enfermedad coronaria preexistente no diagnosticada, el infarto de miocardio puede ser explicado por esta combinación de estimulación simultánea de ambos receptores adrenérgicos. Un individuo con una oclusión del 70% de la luz de la arteria coronaria descendente anterior asintomática podría llegar a ser sintomática, o incluso sufrir una arritmia mortal, en virtud del incremento de la demanda de oxígeno ocasionada por dicha estimulación simultánea.

A nivel molecular, concentraciones elevadas puntualmente de catecolaminas causan una disfunción miocárdica y alteran los potenciales de membrana, favoreciendo la aparición de arritmias ventriculares malignas. Esta secuencia de acontecimientos fue por primera vez descrita hace más de 50 años. En modelos experimentales, la estimulación simpática es un potente desencadenante de una gran variedad de arritmias cardiacas incluida la taquicardia ventricular. En estudios clínicos con humanos (Tovar et al, 1.998) ha quedado claro que la administración de epinefrina aumenta la probabilidad de aparición de fibrilación ventricular y disminuye la probabilidad de desfibrilaciones espontáneas.

Las catecolaminas también pueden causar alteraciones morfológicas, la más obvia es la hipertrofia miocárdica. Incluso en ausencia de consumo de cocaína, la hipertrofia miocárdica está asociada con cambios estructurales que incrementan el riesgo de arritmia y muerte súbita. Algunos de estos cambios morfológicos están claramente relacionados con la toxicidad por catecolaminas. Los cambios morfológicos secundarios al exceso de catecolaminas (incluidos cuadros de feocromocitomas) son esencialmente los mismos que los que se asocian al consumir cocaína y metanfetamina, que a su vez son los mismos asociados a la sobrecarga de calcio a nivel intracelular. Si bien merece la pena remarcar que esta elevada concentración de calcio intracelular no es sinónimo de toxicidad catecolamínica. Cualquier situación que conlleve una grave lesión de la membrana celular, incluida por supuesto la isquemia, puede generar dicha sobrecarga de calcio.

Estas situaciones se pueden prevenir disminuyendo la cantidad de calcio intracelular, bien mediante el bloqueo de los canales de calcio o bien, mediante la liberación desde el retículo endoplásmico. Además está en estudio el diseño de genes que puedan reparar algunos receptores de canales de calcio, aunque esto está por desarrollar (Karch, 2.009).

Las catecolaminas producen cambios histológicos reconocibles en el miocardio siendo el más conocido la lesión denominada necrosis en banda de contracción, aunque también se le han dado otros nombres, como miocitolisis coagulativa o degeneración miofibrilar. Si bien esta lesión tiene significancia tanto a nivel anatomopatológico como en patología forense es un hallazgo inespecífico, que podemos encontrar en una gran variedad de trastornos aparentemente no relacionados. La situación donde mas comúnmente podremos encontrar este patrón lesivo es en las áreas que bordean a una zona de miocardio salvado mediante revascularización por angioplastia, pero también la hallaremos en el miocardio de pacientes a los que se les han realizado varios intentos de desfibrilación, en aquellos en los casos de sumersiones, en pacientes afectados de feocromocitoma o en cualquier otra situación que curse con un exceso de catecolaminas. La necrosis en banda de contracción se observa frecuentemente en cuadros de muerte súbita cardíaca (Karch y Billingham, 1.986).

La necrosis en banda de contracción es la lesión reconocible más temprana que aparece en casos de exceso de catecolaminas. La necrosis inducida por catecolaminas y la necrosis isquémica solamente se distinguen por sus patrones de distribución. En caso de

una lesión por isquemia todas las células que están alrededor del vaso se verán afectadas. Cuando la lesión es por exceso de catecolaminas vamos a encontrar miocardiocitos necróticos aislado, junto a otras células indemnes.

Otra característica que separa los dos tipos de lesiones es la disposición de los miofilamentos dentro de las células. Cuando el insulto es isquémico, los miofilamentos dentro de los miocardiocitos se mantienen sin alteraciones, con una estructura más o menos conservada y siempre visibles. Pero cuando el daño se debe al exceso de catecolaminas, los filamentos se rompen. Los sarcómeros se presentan totalmente contraídos y deformados, o incluso puede que no sean visibles. Existen formas intermedias, con bandas eosinofílicas transversas separadas por áreas de finos gránulos eosinófilos. Estos cambios han sido observados en los corazones de ratas a las que se le administró cocaína crónicamente. Otra lesión típica de las miocardiopatías, como las bandas en Z, generalmente no se aprecian en estos casos, sin embargo pueden aparecer cuando el proceso ha sido particularmente severo y mantenido en el tiempo.

La razón por la que la misma lesión la hallamos en tan diversas situaciones se debe a que el mecanismo subyacente es siempre el mismo, la sobrecarga de calcio. El calcio ingresa en la célula cuando sus canales se abren por la estimulación catecolamínica. Cuando se presenta la isquemia miocárdica, la pérdida de la integridad de la membrana puede conducir al mismo resultado y la célula se ve inundada de calcio. Cualquiera que sea el mecanismo de entrada va a provocar unos cambios morfológicos más o menos constantes, que

pueden ir de la hipereosinofilia hasta la total lisis de la célula. La lesión está caracterizada tanto por la localización como por su apariencia, no teniendo relación aparente con el aporte sanguíneo existente, pudiéndose hallar la necrosis en banda de contracción en miocardiocitos cercanos a arteriolas normales y se pueden presentar en ausencia de alteraciones coronarias significativas (Williams et al, 2.007).

La necrosis en banda de contracción es característica también en aquellos casos en los que se lleva a cabo una biopsia miocárdica, incluso en pacientes consumidores de cocaína, por lo que es muy difícil de evaluar su etiología. La presencia de picnosis nuclear en las fibras miocárdicas va a diferenciar una necrosis en banda de contracción previa a la biopsia de aquellas ocasionadas como consecuencia de este proceso diagnóstico. A veces se asocia a una miocardiopatía dilatada y no suelen tener las mismas características que se presentan en caso de toxicidad por catecolaminas. Además de presentarse estas bandas de contracción en los consumidores de cocaína, también se han descrito en algunos pacientes consumidores de anfetaminas. Su presencia solamente indica que la necrosis es muy severa (Karch y Billingham, 1.996).

Inicialmente no se aprecian células inflamatorias, si bien en ocasiones se puede observar un infiltrado mononuclear. Con posterioridad, las células dañadas se reabsorben y se sustituyen por tejido fibrótico que puede proporcionar el sustrato para la génesis de una arritmia mortal. Los niveles de catecolaminas necesarios para producir este tipo de necrosis se ha determinado sobre todo como resultado de las investigaciones en el campo de los trasplantes de

corazón. Hasta que aparecieron las actuales técnicas de preservación, los corazones de los donantes que eran mantenidos con aminas vasopresoras, frecuentemente fallaron tras su implante. En el curso de las investigaciones diseñadas para explicar estos fallos (Karch, 2009; Karch y Billingham, 1.984; Karch et al, 1.999), los investigadores encontraron que la muerte cerebral se acompañaba de oleadas de catecolaminas y dicha oleadas están asociadas a la presencia de necrosis en bandas de contracción. En modelos animales de muerte cerebral concretamente en mandriles, la elevación de catecolaminas es comparable a la observada en consumidores de cocaína y la lesión cardiaca puede ser evitada mediante la denervación o el bloqueo de los receptores β . Por ello, la presentación de necrosis en banda de contracción en el miocardio debe de estar relacionado, en alguna medida, con el número, la densidad y la regulación de estos receptores. Estos parámetros a su vez dependen de si se consumen drogas y si se consumen, de la duración de dicho consumo. El impacto de la cocaína y el exceso crónico de catecolaminas en la fisiología de los receptores permanece aún en su mayor parte desconocido y los escasos estudios sobre la materia llegan a la misma conclusión: en el corazón, al menos, no existe indicación para la administración de inhibidores β en los cocainómanos, lo cual los distingue de todo el resto de estados hiperadrenérgicos crónicos.

La necrosis en banda de contracción es una característica común de las muertes súbitas asociadas al consumo de cocaína, que junto a la fibrosis microfocal del miocardio se han descrito en las autopsias de los consumidores de cocaína, e incluso se han

observado estas alteraciones en cultivos de tejido miocárdico expuestos a cocaína (Welder et al, 1.993).

La incidencia de la necrosis en banda de contracción en diferentes series de autopsias, está por encima del 80% de los casos. En autopsias de muertes relacionadas con el consumo de drogas psicoestimulantes, su incidencia puede ser incluso más elevada.

La necrosis en banda de contracción se repara mediante la sustitución fibrótica del tejido necrosado. Estudios postmortem en general y en consumidores de drogas estimulantes, como la cocaína en particular, confirman la presencia de pequeños focos de fibrosis miocárdica. Sin embargo, dicha sustitución no está tan clara como se pensaba, ya que la hipertrofia miocárdica también origina depósitos de colágeno y fibrosis de reemplazo, por lo tanto a veces es difícil de afirmar que dicha fibrosis sea secundaria a la necrosis en banda de contracción o a la hipertrofia (Oehmichen et al, 1.990; Varo et al, 1.999).

Por otro lado la necrosis en banda de contracción no se presenta nunca como un artefacto del proceso de fijación del tejido para estudio y su presencia indica siempre algún tipo de alteración subyacente, generalmente una alteración asociada al exceso de catecolaminas. Por si sola, la necrosis en banda de contracción constituye un indicador de presunción de la muerte súbita por consumo de cocaína y su diagnóstico definitivo se debe de basar en otros hallazgos, como la presencia de una fibrosis miocárdica, ya que ante la combinación de estas dos lesiones, el único diagnóstico

diferencial que se podría realizar sería con el feocromocitoma (Karch, 2.009).

Por tanto y como hemos visto anteriormente, la toxicidad cardiovascular es la principal causa de morbi-mortalidad asociada al consumo de cocaína, siendo el riesgo de infarto agudo de miocardio durante el consumo hasta 24 veces superior a los no consumidores, y no tiene relación con la ruta, frecuencia de administración o la dosis administrada (Mittleman et al, 1.999; Lange y Hillis, 2.001; Knuepfer, 2.003; Keller y Lemberg, 2.003). Sin embargo también se ha demostrado que no tiene relación alguna con la dosis o la edad de los consumidores, la presencia o no de patología cardiaca asociada al consumo de cocaína (Pilgrim et al, 2.013).

Otra de las causas de mortalidad asociada al consumo de cocaína son las arritmias, cuyo mecanismo de producción se desconoce, pero podrían ser el resultado del bloqueo de los canales de sodio, de la propia acción de las catecolaminas o de la estimulación directa de los receptores β miocárdicos. En todo caso, las arritmias que amenazan la vida son raras y el tratamiento debe de ser el utilizado habitualmente en estos cuadros, con la salvedad de que deben de evitarse los antiarrítmicos de clase A (por ejemplo la quinidina o la procainamida) que pueden agravar los alargamientos de los espacios QT y QRS producidos por la propia cocaína (Lange y Hillis, 2.001).

Un tercer cuadro patológico grave asociado al consumo de cocaína es la hipertrofia del ventrículo izquierdo, como consecuencia de un mecanismo no aclarado que podría incluir alteraciones del colágeno miocárdico y de la miosina endotelial, por estímulo

simpático repetitivo y en algunos casos de disección aórtica que puede llevar a la muerte del sujeto (Knuepfer, 2.003; Keller y Lemberg, 2.003; Caballero, 2.005).

Otros cuadros patológicos en los que participa la cocaína y que vamos a destacar son la enfermedad coronaria aguda, ya sea arteriosclerótica o no arteriosclerótica y la enfermedad de los pequeños vasos, que pueden presentarse en un tercio de los casos de muerte súbita cardiaca asociada al consumo de cocaína (Pilgrim et al, 2.013).

Pasemos a desarrollar algunos de los cuadros que se pueden encontrar en los consumidores habituales de cocaína, centrándonos en los más habituales:

3.1.- INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO:

Se conoce como infarto agudo de miocardio, aquella situación en la que se produce la destrucción del músculo cardíaco debido a una isquemia grave y prolongada del mismo. Constituye la forma más frecuente e importante de muerte en el mundo, presentándose este cuadro en los EE.UU. en 1,5 millones de personas aproximadamente (Kumar et al, 2.010)

Está comúnmente aceptado que los consumidores habituales de cocaína, tienen alto índice de riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio, incluso ante la ausencia de otros factores de riesgo asociados, incluso inmediatamente después del consumo de cocaína (Mittelman et al, 1.999). El determinar porqué ocurre esto es lo que no está claro. Muchos estudios se han focalizado en la acción de la cocaína sobre el sistema simpaticomimético como causante de un

espasmo de las arterias coronarias, sin embargo no se ha podido relacionar con otros mecanismos como una vasculitis, una arteriosclerosis acelerada, de una exacerbación de una lesión preexistente de las arterias coronarias epicárdicas, enfermedades de las pequeñas arterias miocárdicas y la interacción con los canales iónicos relacionados con la contractilidad miocárdica, que pueden verse implicados en casos de muerte súbita asociadas a infartos agudo de miocardio.

En las series publicadas (Minor et al, 1.991; Virmani, 1.991), se ha visto una variabilidad de la presencia de lesiones coronarias que pueden variar entre un 0% hasta un 50% de los casos y en tan sólo una cuantas publicaciones (Karch et al, 1.998; Coskun et al, 2.006) se ha relacionado una muerte asociada al consumo de cocaína con una imagen de infarto de miocardio descrito en la autopsia. Desafortunadamente no existe un registro de casos de infarto agudo de miocardio asociado al consumo de cocaína, ni existen estudios sistemáticos de angiografías en consumidores de cocaína (Karch, 2.009).

Sin embargo los estudios más recientes publicados (El Menyar, 2.006; Kumar et al, 2.010; Salguero et al, 2.014) sugieren que el consumo de cocaína puede inducir un espasmo coronario como complicación frecuente. El diagnóstico en la mayoría de estos casos se basa en los datos clínicos y de laboratorio, no en angiografías realizadas a estos pacientes, aunque esto no es de mucho valor para comprender los mecanismos fisiopatológicos del problema. En la mayoría de los casos la cocaína es la única sustancia hallada en los estudios toxicológicos, aunque también habría que decir que la

mayoría de estos pacientes serían fumadores de tabaco, que debería de ser otro factor de riesgo a tener en cuenta.

Tras la recuperación de un infarto agudo de miocardio, la imagen que se presenta es la de una fibrosis miocárdica, pero esto también se puede presentar como consecuencia del abuso de otros estimulantes, de cuadros de isquemia miocárdica no relacionada con el consumo de sustancias, con la hipertensión o incluso con la edad, siendo indiferenciable una lesión de la otra. Esta remodelación implica a los miocitos individualmente, a las fibras de colágeno que los soportan y a los canales iónicos que los atraviesan. Las nuevas condiciones de músculo cardíaco, a veces, deben de soportar nuevas condiciones de trabajo, incluidas sobrecargas de volumen o de presión.

La presencia de estas zonas de fibrosis miocárdicas en sujetos cuya muerte se ha relacionado con el consumo de cocaína y anfetaminas, podrían indicar el padecimiento de un cuadro de isquemia previa, sin embargo, la distribución anatómica de las áreas de fibrosis vistas en los consumidores de cocaína, podrían también ser explicadas por los procesos de cicatrización que ocurrirían tras ataques frecuentes y recurrentes de necrosis en banda de contracción, y por tanto podrían aparecer alejadas de los vasos miocárdicos (Karch, 2.009).

Una parte de este proceso de remodelación miocárdica, podría ser iniciado como consecuencia de la aparición de la muerte celular programada o apoptosis. Pero no importa cuál es el desencadenante de este proceso de remodelación, el resultado final es el aumento del colágeno intramiocárdico y el ventrículo izquierdo comienza a ser

más fibrótico, más rígido y por tanto disminuye su contractilidad, con los problemas que ello conlleva (Abbate et al, 2.006; Lafontant y Field, 2.006).

3.2.- ALTERACIONES ELECTROFISIOLÓGICAS: ARRITMIAS CARDIACAS:

Se pueden definir las alteraciones electrofisiológicas, trastornos de la conducción cardiaca o arritmias, como aquellos cuadros en los que se produce una descoordinación en la generación o en la conducción de los impulsos eléctricos que producen los movimientos cardiacos, dando lugar a unas contracciones desiguales, irregulares y descoordinadas, que no serían eficientes para impulsar la sangre del corazón (Kumar et al, 2.010).

La principal causa de muerte súbita relacionada con el consumo de cocaína es la arritmia cardiaca, como consecuencia de las alteraciones electrofisiológicas que se producen, y no como consecuencia de alteraciones morfológicas. Para que se produzca este fenómeno de las arritmias es necesario que, por un lado, exista un substrato miocárdico susceptible y por otro que se aplique un mecanismo de disparo. En los consumidores de cocaína aparecen ambos factores (Shah et al, 2.005).

En la fibra miocárdica, los canales de potasio son los que controlan la despolarización del músculo cardiaco, cuando se produce una zona de remodelación miocárdica, estos canales comienzan a funcionar con menor eficacia, lo que podría ser el origen de un cuadro arrítmico. Las alteraciones de este canal puede conducir a un cuadro de QT largo y aumentan la vulnerabilidad para

que se presente una situación de muerte súbita, especialmente si durante la fase Ik del ciclo de despolarización, se bloquean los canales de potasio, por ejemplo, por la acción de la cocaína (Furukawa y Kurokawa, 2.006; Guo et al, 2.006).

Los genes responsables del funcionamiento de estos canales de potasio se han descrito como el KCNH2, KCNQ1 y KCNE1. Las mutaciones a estos niveles son la causa más frecuente del Síndrome de QT largo tipo I (Zhang et al, 2.001).

Una de las moléculas que de forma independiente altera los distintos canales iónicos del miocardio, es un fosfato calcio dependiente llamado calmodulina. Esta sustancia está unida a los canales de calcio tipo L, a los canales de sodio y a la mayoría de la familia de los canales de potasio (por ejemplo al KCNQ1). Una enzima que utiliza la calmodulina como cofactor en sus reacciones, la calmodulinquinasa tipo II, es responsable de provocar alteraciones funcionales cardiacas y de producir arritmias en pacientes con enfermedad cardiaca estructural. Por otro lado, se sabe que tanto la cocaína como la metanfetamina activan directamente el gen que produce la calmodulinquinasa tipo II y dicha activación conduce por un lado a la hipertrofia miocárdica, a la remodelación cardiaca y a situaciones de arritmias cardiacas, todas ellas asociadas a situaciones de muerte súbita (Wu et al, 2.002; Kirchhof et al, 2.004; Ouchi et al, 2.004; McKinsey, 2.007).

La dispersión del espacio QT en un electrocardiograma se define como la diferencia entre el intervalo QT más largo y el espacio QT más corto, en cada una de las doce derivaciones de un registro electrocardiográfico. Cuanto mayor es el grado de dispersión QT a lo

largo del miocardio, mayor es la probabilidad de presentarse un Síndrome de Torsade de Pointes, que es una forma letal de taquicardia ventricular. La exploración de la dispersión del QT es bastante sencilla y su causa más frecuente suele ser al producirse un aumento de la despolarización del miocardio, al tener que atravesar la onda de despolarización un mayor grosor del miocardio en aquellos casos de hipertrofia de ventrículo izquierdo que en un corazón normal. En ocasiones esta muerte súbita también se pueden asociar a mecanismos de arritmias mortales por reentrada (Antzelevitch, 2.005; Kang, 2.006; Schillaci et al, 2.006).

La muerte súbita inducida por el consumo de cocaína es una enfermedad con un periodo de incubación. La cocaína tiene la habilidad de interferir con la función de los canales de sodio y de potasio inmediatamente tras su consumo, pero es raro que se desarrolle la enfermedad de forma tan inmediata y mucho menos la presencia exclusiva y aislada de arritmias letales. Antes de que ocurra esta arritmia, es necesario que se produzca las alteraciones estructurales y estas alteraciones estructurales van a requerir meses o incluso años de consumo crónico de cocaína. Las muertes que ocurren tras un primer o segundo uso de cocaína (excepto en casos de sobredosis) se produce sobre un cuadro patológico estructural cardiaco preexistente, como una enfermedad de las arterias coronarias, una hipertrofia miocárdica secundaria a hipertensión arterial o una enfermedad de las pequeñas arterias (como se pueden apreciar en pacientes diabéticos o hipertensos mal tratados) (Shah et al, 2.005; Karch, 2.009).

Aunque a veces se ha descrito casos de arritmias mortales sin relación con una dosis elevada de cocaína y en consumidores ocasionales, incluso en una primera ocasión de consumo, sin que se sepa cuál ha sido el origen de este cuadro arrítmico (Kumar et al, 2.010).

3.3.- HIPERTROFIA MIOCÁRDICA:

Se considera hipertrofia cardiaca aquella situación en la que además de encontrar un corazón aumentado de tamaño y peso, va a presentar un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo por encima de los 15 mm en el adulto. Un espesor de la pared miocárdica por encima de los 13 mm va a tener cierto valor predictor para el diagnóstico de dicho cuadro. Según un estudio publicado en The New England Journal of Medicine (Spirito et al, 2.000), el grado de hipertrofia miocárdica está directamente relacionado con un mayor riesgo de muerte súbita y es un potente e independiente indicador del pronóstico de dicha patología.

Los consumidores de cocaína van a presentar un cuadro de hipertrofia cardiaca, y esta “per sé”, sin el consumo asociado de cocaína, va a aumentar severamente el riesgo de muerte súbita cardiaca. En este estudio publicado en el año 2.000, se hizo el seguimiento de 480 pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo (sin que se determinara cuál era el origen de dicha hipertrofia), dividiéndolos en varios grupos, en función del espesor de dicho ventrículo. El riesgo de muerte súbita aumentaba progresiva y proporcionalmente al aumento del espesor de la pared del ventrículo.

El mecanismo por el cual la cocaína produce la hipertrofia miocárdica es desconocido, ya que debemos tener en cuenta que se puede producir por múltiples estímulos químicos y por factores mecánicos extrínsecos que pueden generar la hipertrofia de la célula miocárdica. Por tanto esta puede ser el resultado de los efectos directos de la cocaína sobre los miocitos o como reacción a estímulos extrínsecos, tales como la hipertensión arterial inducida por esta sustancia.

La presencia de la hipertrofia cardíaca, de la alteración por tanto de la forma del ventrículo izquierdo es la más obvia consecuencia de la activación de la calmodulin-quinasa tipo II en abusadores de cocaína. Pero este daño ya se conocía mucho antes de que se produjera la pandemia por el consumo de la cocaína. Cuando se produce un infarto de miocardio y este se repara mediante la fibrosis, el músculo normal adyacente empieza a crecer para compensar la función perdida. Cuando se producen estos dos cambios al mismo tiempo, la fibrosis y la hipertrofia, el músculo cardíaco se hace menos distensible, provocando que aumente la presión diastólica. El proceso es ligeramente diferente dependiendo de si la remodelación miocárdica es consecuencia de la hipertensión arterial (sobrecarga de presión) o se produce por activación genética directa (como ocurre en los consumidores de cocaína).

Para los médicos clínicos, el aumento del ventrículo izquierdo se produce de forma concéntrica. Si se produce como consecuencia de condiciones aeróbicas, el crecimiento es excéntrico y no se presentan ninguna de las condiciones habituales de la remodelación miocárdica. La hipertrofia fisiológica, por ejemplo la que se produce

en los atletas, se caracteriza por la organización normal de las estructuras cardíacas, presentándose una función cardíaca normal o incluso mejorada. Esta situación contrasta con aquellos casos de hipertrofia patológica, en los que se asocia fibrosis, alteración de la función cardíaca y aumento de la morbi-mortalidad.

La cocaína y la metanfetamina activan directamente los genes productores de la calmodulina-quinasa tipo II, resultando un remodelado miocárdico con hipertrofia concéntrica patológica del ventrículo izquierdo. Este patrón se diferencia poco de aquellos casos de hipertensión arterial no tratados (Karch et al, 1.995; De Simone, 2.004; Patel et al, 2.005).

La mayoría de los estímulos asociados a hipertrofia ocasionan la activación de la proteína G y la adenil-ciclase o fosfolipasa C. Dicha situación conduce a la activación de los genes necesarios para la fabricación de las proteínas que participan en el crecimiento celular. La hipertrofia miocárdica que ocurre tras el infarto agudo de miocardio se acompaña de la activación temprana de la expresión de algunos genes tales como C-fos, C-jun y C-myc. Sin embargo, este no es el caso en los consumidores de cocaína o al menos de la hipertrofia miocárdica asociada al consumo de cocaína en animales de experimentación, aunque dicha expresión genética esté bien documentada en los cerebros de estos animales (Karch, 2.009).

La hipertrofia concéntrica se asocia a un alto riesgo de muerte súbita, pero la excéntrica no se asocia con este riesgo. Existen múltiples teorías que tratan de explicar porqué ocurriría esto, pero la explicación más probable sería porque los miocardios hipertrofiados concéntricamente son isquémicos. En general, el proceso de

angiogénesis hace que se retrase la hipertrofia, este retraso en la producción de nuevos vasos se puede apreciar si se examina minuciosamente la zona subendocárdica. Los estudios morfométricos mostraron que la distancia entre los miocitos y los vasos sanguíneos más cercanos estaban incrementados en varias formas de miocardiopatía, incluida la isquémica, y esta distancia es mucho mayor que en los corazones normales. Por tanto, simplemente, hay menor cantidad de sangre para una mayor masa muscular, desencadenándose la isquemia miocárdica.

Por todo esto, los pacientes consumidores de cocaína y metanfetamina, en los que se presenta un cuadro de muerte súbita, van a presentar frecuentemente zonas de fibrosis miocárdica. Sin embargo la distribución de estas áreas de fibrosis en los consumidores de cocaína podrían también ser explicadas por los procesos de cicatrización asociados a los ataques recurrentes de necrosis en bandas de contracción (Karch, 2.009).

La diferencia entre el flujo de sangre que se necesita para oxigenar el músculo cardiaco y el que está disponible se conoce como Flujo de Reserva Coronaria (FRC). Se mide originalmente para evaluar la gravedad de la enfermedad coronaria, pero nos puede dar una aproximación a la medida de cuánto flujo sanguíneo a nivel de los vasos epicárdicos hay en relación con el flujo en los pequeños vasos intramiocárdicos (esta última en los casos de consumidores de cocaína suele verse muy afectada). Esta medida se hace mediante la utilización de catéteres de ultrasonidos, pero no es una técnica extendida entre los cardiólogos clínicos.

Sea cual sea el origen de la enfermedad de los pequeños vasos (como por ejemplo los consumidores de cocaína o metanfetamina) asociadas a otras causas que provoquen una hipertrofia del ventrículo izquierdo, va a provocar un descenso del flujo de reserva coronario, independientemente del grado de afectación de las arterias coronarias epicárdicas, incluso en el caso de que estas estén sanas. Esto nos llevaría a la conclusión de que aquellos consumidores de cocaína, con hipertrofia de ventrículo izquierdo y con enfermedad de las pequeñas arterias con unas arterias coronarias epicárdicas sanas, van a presentar un cuadro de isquemia miocárdica, incluso estando en reposo (Salguero et al, 2014). Esto puede explicar algunos casos de muerte súbita, especialmente aquellos que se producen tras enfrentamientos con la policía, en los que se produce al mismo tiempo una descarga adrenérgica y de catecolaminas, que provocaría una taquicardia y un aumento de las necesidades de oxígeno en el músculo miocárdico, que no se puede suplir por las condiciones patológicas de los pequeños vasos coronarios (Bishop y Samady, 2.004).

Bajo circunstancias normales, el flujo coronario puede incrementarse hasta en un 80% de lo normal, pero si la resistencia vascular producida por las pequeñas arteriolas está aumentada, el flujo de reserva puede ser mucho más pequeño. Aún cuando las grandes arterias estén normales o presenten una mínima afectación, la disminución de la reserva de flujo puede ser la explicación de la muerte súbita en consumidores de cocaína sometidos a fuerte ejercicio físico.

En caso de hipertrofia cardiaca secundaria a sobrecarga de presión, pero no en los casos secundarios al ejercicio físico, se observa también la progresiva acumulación de fibras de colágeno a nivel intersticial, particularmente en la masa del ventrículo izquierdo, que con el tiempo va a generar una disminución de la fracción de eyección sistólica y alterará el llenado diastólico. El riesgo de arritmia, por tanto, se verá incrementado por la silente isquemia subyacente o por la propia fibrosis miocárdica que proporciona un sustrato óptimo para las arritmias por reentrada (Karch, 2.009).

La hipertrofia miocárdica, a menudo, se encuentra infradiagnosticada en vida, particularmente en pacientes obesos, ya que la obesidad limita la sensibilidad del electrocardiograma para el diagnóstico. En concreto los antiguos criterios de las ondas de voltaje de Sokolow-Lyon, van a subestimar el tamaño real que tiene el ventrículo izquierdo (Okin et al, 2.001).

La importancia de una evaluación correcta de la masa del ventrículo izquierdo no es exagerada, ya que la hipertrofia cardiaca es un factor de riesgo de muerte súbita. Cuando el corazón se hipertrofia, disminuye el riego de los miocardiocitos, puesto que disminuye también el flujo de reserva coronario, produciéndose un descenso de la perfusión endocárdica, sobre todo en aquellas situaciones donde se requiere un aumento de la demanda de oxígeno a nivel muscular (Bishop y Samady, 2.004).

Si se produce un incremento del peso del corazón de tan sólo un 10%, puede llegar a ser irreconocible en el momento de la autopsia. De forma similar ocurre entre los sujetos vivos, en los que un incremento del peso del corazón de 40-50 gramos no puede ser

detectado por una ecocardiografía, ni tampoco un pequeño aumento del peso de la víscera se va a reflejar en un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo, más allá de los límites generalmente aceptados. Además, en muchas ocasiones, los grosores de las paredes de los ventrículos no son medidas meticulosamente en las autopsias, por lo que pequeños aumentos de grosor no serían detectados. El peso del corazón podría revelar un aumento del tamaño, que pequeñas diferencias en la metodología de medida no las llegaría a descubrir.

Existen diversos métodos para la determinación del peso normal del corazón. Algunos patólogos utilizan puntos de corte para determinar la normalidad, por ejemplo 380-400 gramos en varones y 350 gramos en mujeres. Otros consideran un peso normal si están por debajo del 0,4% del peso corporal en varones o del 0,45% en mujeres. El método más fiable es la determinación mediante el normograma de la Clínica Mayo (Kitzman et al, 1.988) que relaciona el peso del corazón con el peso corporal. Este normograma se realizó basándose en la mitad de 890 autopsias en las que no existía patología cardiaca. Si el peso cardiaco está por encima de lo previsto en este normograma se considera anormal, incluso aunque el peso sea inferior a 400 gramos o al 0,4% del peso corporal en varones. El único problema con este normograma es que deriva de pacientes hospitalizados y en estos casos, aunque su corazón no tenga patología, todos los pacientes tiene otra enfermedad fatal que pueda provocar que la gama de valores normales sea relativamente amplia.

En el año 2.012 se publica un nuevo normograma del peso cardíaco en hombres (Molina y DiMaio, 2.012), relacionándolo con el peso corporal y su índice de masa corporal, y se llega a las siguientes conclusiones: en aquellos sujetos con un índice de masa corporal por debajo de lo normal (es decir menor de 18,5), el peso cardíaco oscilaría entre los 188 y los 327 gr. En sujetos con un índice de masa corporal normal (entre 18,5 y 24,9) el peso cardíaco oscilaría entre los 207 y los 380 gramos. En sujetos con sobrepeso (índice de masa corporal entre 25 y 29,9) el peso cardíaco variará entre los 247 y los 444 gramos, y por último los sujetos obesos (con un índice de masa corporal por encima de los 30) van a tener un peso cardíaco estimado entre 273 y 575 gramos.

Varios estudios posteriores (Vanhaebost et al, 2.014; Wingren y Ottosson, 2.015) han tratado de calcular el peso cardíaco esperado, mediante fórmulas matemáticas basadas en el sexo, la altura, el peso, el índice de masa corporal y el área corporal total. En el primero de estos estudios (Vanhaebost et al, 2.014) propone unas tablas para hombres y mujeres, basadas en el peso corporal, la altura, el índice de masa corporal o la superficie corporal total, con un peso cardíaco esperado y con unos límites inferiores y superiores. Además propone una fórmula matemática que se puede consultar on line (<http://calc.chuv.ch/Heartweight>) donde seleccionando el sexo de la persona a consultar e introduciendo los datos de peso y altura, automáticamente nos calcula el IMC (Índice de Masa Corporal), la superficie corporal y el peso cardíaco esperado con un límite inferior y otro superior.

En el otro de los estudios (Wingren y Ottosson, 2015) se realiza una recogida de datos de 27.645 autopsias en las que se miden múltiples variables en los cadáveres autopsiados, en concreto el sexo, la edad, la estatura, el peso, el índice de masa corporal, para determinar la existencia de sobrepeso o de obesidad en el cadáver, y se alcanzan una serie de tablas con los valores aproximativos del peso cardiaco esperado. Así mismo, también proponen un calculador del peso cardiaco esperado, al igual que en el estudio anterior, con la diferencia de que este añade además del sexo, el peso y la altura, la edad del sujeto a investigar, calculando el índice de masa corporal y el peso corporal estimado.

La hipertrofia cardiaca asociada al consumo de cocaína hay que diferenciarla de aquella que se presenta como consecuencia de una miocardiopatía hipertrófica. Ésta es la causa principal de hipertrofia del ventrículo izquierdo, sin que exista una explicación por otras causas clínicas o anatomopatológicas. Esta es de origen genético, ocasionada por las mutaciones en los genes que codifican las proteínas del sarcómero, estando considerada como el trastorno cardiovascular más frecuentemente originado por la mutación de un sólo gen. En la mayoría de los casos es de transmisión autosómica dominante, con una penetrancia variable, habiéndose descubierto más de 400 mutaciones diferentes en nueve genes distintos, la mayoría mutaciones en sentido erróneo. Las más habituales están en el gen correspondiente a la cadena pesada de la miosina β (HCM- β), seguido en orden de frecuencia por los de la TnT cardiaca, tropomiosina α y la proteína C de unión a la miosina (MYBP-C), que

entre todas pueden explicar el 70-80% de todas las miocardiopatías hipertróficas.

Como consecuencia del crecimiento del ventrículo izquierdo, el corazón se presenta macroscópicamente con paredes gruesas, con mayor peso y una hipercontractilidad. Normalmente no se asocian con dilatación ventricular. Su patrón clásico consiste en un engrosamiento desproporcionado del tabique interventricular en comparación con la pared libre del ventrículo (incluso la proporción puede ser de 3:1), denominada a menudo como hipertrofia septal asimétrica. Menos de un 10% de las miocardiopatías hipertróficas suelen ser concéntricas. Al corte transversal la cavidad ventricular pierde su forma habitual redonda u ovoidea y puede quedar comprimida adoptando una configuración tipo “plátano” porque el tabique interventricular está abombado hacia la luz. Aunque todo el tabique suele estar afectado por la hipertrofia, esta suele ser más destacada en el área subaórtica, con un engrosamiento a menudo del endocardio de esta zona o la formación de una placa parietal en el infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo y un espesamiento de la valva mitral anterior, estos dos datos son el resultado de contacto entre esta valva mitral y el tabique durante la sístole ventricular.

Los rasgos microscópicos más importantes de la miocardiopatía hipertrófica son por un lado un crecimiento anormal de los miocardiocitos, hasta alcanzar un grado desproporcionado, mucho mayor que en otros procesos, con diámetros transversales muchas veces superiores a los 40 μm (valores normales en torno a 15 μm) y en segundo lugar la presencia de una desorganización

caprichosa de los haces de miocitos, y de los elementos contráctiles de los sarcómeros, llamado desorganización de miofibrillas o disarray y por último la presencia de fibrosis intersticial y de sustitución de los miocardiocitos.

Por tanto habría que establecer un diagnóstico diferencial de esta miocardiopatía hipertrófica con otras causas de hipertrofia cardiaca, como por ejemplo las enfermedades de depósito en el corazón, como la amiloidosis o la enfermedad de Fabry (pero estas son fáciles de diferenciar ya que a nivel microscópico se pueden apreciar los depósitos de estas sustancias). Por otro lado habría que diferenciarla de la cardiopatía hipertensiva, originada como consecuencia de un cuadro de hipertensión arterial crónica asociada a una hipertrofia septal subaórtica relacionada con la edad. En estos casos se presenta una hipertrofia cardiaca con pesos superiores a los 500 gramos y con grosores de toda la pared del ventrículo izquierdo a veces superiores a los 2 cm. Microscópicamente se aprecia un aumento del diámetro transversal de los miocardiocitos pero que a veces es difícil de apreciar en un examen microscópico corriente, asociado a una fibrosis intersticial. Sin embargo en estos casos de hipertrofia secundaria a cardiopatía hipertensiva no encontramos el disarray o desorganización de miofibrillas que veíamos en la miocardiopatía hipertrófica.

En los casos de hipertrofia miocárdica asociada al consumo de cocaína, podría corresponderse con una situación de isquemia miocárdica de repetición o a un cuadro de hipertensión arterial crónica, por lo que las características macro y microscópicas serían similares a la descritas anteriormente en el caso de una hipertrofia

secundaria a una cardiopatía hipertensiva (Schoen y Mitchell, 2.010; Salguero et al, 2.014).

3..4.- ENFERMEDAD CORONARIA:

El aporte constante de sangre oxigenada es primordial para el correcto funcionamiento del corazón, los miocardiocitos necesitan de oxígeno de forma continuada y su ausencia ocasiona un cuadro de hipoxia que va a llevar a la isquemia miocárdica, que como hemos visto anteriormente es causa de muerte.

Este aporte de sangre oxigenada a los miocardiocitos se produce a través de las arterias coronarias, que tienen su origen en la arteria aorta, cerca de su nacimiento, por encima de la válvula aórtica. Al principio recorren la superficie externa del corazón mediante las llamadas arterias coronarias epicárdicas y a continuación se introducen en el miocardio mediante las arterias intraparietales. Estas arterias penetrantes dan lugar a arteriolas de menor tamaño y por último, se origina una abundante red de capilares de pequeño tamaño, que son las que rodean a los miocardiocitos y les suministran el oxígeno.

Las tres arterias epicárdicas principales son la arteria coronaria descendente anterior y la arteria circunfleja izquierda, ambas procedentes del tronco común de la arteria coronaria izquierda, y la arteria coronaria derecha. De la descendente anterior parten una serie de ramas conocidas como diagonales y perforantes septales, y de la circunfleja parten unas ramas conocidas como marginales obtusas. la mayor parte del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias se produce durante la diástole cardíaca, cuando la

microcirculación no se encuentra comprimida por la contracción cardíaca.

Existen determinados cuadros patológicos que van a producir la obstrucción del flujo coronario, en la mayoría de las ocasiones, 90% de los casos, como consecuencia de una lesión aterosclerótica obstructiva que puede llevar a una anoxia primero y a una isquemia posteriormente del miocardio, que ocasiona un cuadro de cardiopatía isquémica que puede ser el origen de la muerte súbita (Schoen y Mitchell, 2.010).

Dentro de la patología coronaria secundaria al consumo de cocaína podemos diferenciar varios cuadros:

3.4.1.- Enfermedad de los pequeños vasos intramiocárdicos:

En los últimos años se ha demostrado que la perfusión miocárdica puede estar disminuida, incluso en ausencia de patología coronaria oclusiva, ya sea ateromatosa o no. Esto se explicaría como consecuencia de la lesión de los pequeños vasos intramiocárdicos.

El uso crónico de cocaína se ha visto que puede producir cambios en los pequeños vasos coronarios, estos cambios tienen características similares a los producidos como consecuencia de la hipertensión arterial. Un descenso de la luz de estas arteriolas se puede deber a un mecanismo de vasoconstricción o bien a un engrosamiento de la pared vascular, además de un depósito anormal de colágeno en dicha pared, lo que originaría un estrechamiento de su calibre. Esta obstrucción de los pequeños vasos originaría un cuadro de insuficiencia coronaria, cuyo grado de afectación sólo podría ser medida en vida mediante el uso de la Fracción de reserva de flujo

coronario, que se determina colocando una sonda de ultrasonido dentro de la arteria coronaria y midiendo el flujo y la resistencia a nivel basal y con la máxima vasodilatación. La diferencia entre ambas mediciones va a determinar la perfusión vascular.

La cocaína produce una elevación de la tensión arterial y los corazones de los cocainómanos presentan muchas de las características vistas en los corazones de los hipertensos, además de la hipertrofia cardiaca, se vería la hipertrofia de la capa media de los vasos coronarios, todo ello ocasionaría una disminución de la Fracción del flujo de reserva, que llevaría a un cuadro de isquemia miocárdica.

Estos mismos cambios también se han descrito en la capa media de los vasos de la submucosa nasal en aquellos consumidores de cocaína mediante el esnifado nasal.

El infarto agudo de miocardio en sujetos jóvenes, con unas arterias coronarias epicárdicas relativamente sanas o con estenosis inferiores al 25% de su luz (Salguero et al, 2.014), es probable que se deba a un cuadro de enfermedad de los pequeños vasos intramiocárdicos, aunque no es raro encontrarnos con cuadros combinados de afectación de la microvasculatura y de los vasos epicárdicos (Kelly et al, 2.003; Turhan et al, 2.007; Karch, 2.009).

La lesión endotelial que provoca la cocaína hace que en las arteriolas coronarias, tras unos segundos de vasodilatación compensadora para aumentar el aporte de oxígeno a los miocardiocitos, se produzca una vasoconstricción. Este estímulo vasoconstrictor es más acusado en las arteriolas intramiocárdicas que en las arterias coronarias epicárdicas, por la mayor capacidad

de contracción de su capa media, lo que origina tras las contracciones repetidas de dicha capa, primero la hiperplasia de la misma y por último una hipertrofia reactiva de las células musculares lisas de dicha capa media. Este aumento del grosor de la capa media de las arteriolas se acompaña de una marcada estenosis de las luces vasculares.

A su vez el estímulo vasoconstrictor repetido, produce en el interior de las células miocárdicas un aumento del nivel de calcio, que hace que se produzca la necrosis de grupos celulares y que sean reemplazados por fibroblastos. Esto se refleja morfológicamente como una lisis de la capa media de algunas arteriolas y áreas de fibrosis que producen una esclerosis de la pared de las mismas. Esto progresivamente va ocasionando un daño lesivo de toda la pared arteriolar (Salguero et al, 2.014).

3.4.2.- Enfermedad coronaria no ateromatosa:

Los consumidores de cocaína pueden sufrir una alteración coronaria que se asemeja a la que aparece en algunos pacientes cardio-transplantados con rechazo crónico o en algunos pacientes que sufren conectivopatías. Se trata de episodios recurrentes de espasmos coronarios que podrían conllevar una lesión endotelial con agregación plaquetaria y liberación del factor de crecimiento del músculo liso del cual derivaría una hiperplasia intimal obstructiva. Esta misma lesión también puede aparecer en pacientes que reciben tratamiento con catecolaminas, se ha demostrado en experimentación animal que exposiciones crónicas a altas dosis de catecolaminas dan lugar a un daño endotelial y a una hiperplasia de

la íntima. El patrón de estas lesiones es indistinguible del patrón que aparece en los consumidores crónicos de cocaína. El mecanismo fisiopatológico es desconocido (Nykänen et al, 2.006; Kong et al, 2.007).

3.4.3.- Enfermedad coronaria ateromatosa:

La aterosclerosis se caracteriza por unas lesiones de la capa íntima de las arterias coronarias llamadas ateromas o placas ateromatosas, que sobresalen hacia la luz de las arterias. Cada placa se caracteriza por una lesión elevada con un núcleo grumoso amarillo y blando, integrado principalmente por lípidos, en especial colesterol y ésteres de colesterol, revestido todo ello por una cubierta fibrosa de color blanco. Además de la obstrucción mecánica al flujo sanguíneo, las placas ateroscleróticas pueden romperse, lo que daría lugar a una trombosis vascular. También pueden provocar el debilitamiento de la capa media subyacente y de este modo conducir a la formación de un aneurisma en la arteria. La aterosclerosis se produce como respuesta inflamatoria y cicatricial de la pared arterial a una lesión del endotelio. Esta lesión endotelial causa un aumento de la permeabilidad vascular, una mayor adhesión de los leucocitos y al final acaba produciéndose una trombosis sobre esta lesión endotelial. Se van a producir acúmulos de lipoproteínas, además se adhieren monocitos al endotelio que se transforman en macrófagos y también se adhieren plaquetas. Se produce la proliferación de células musculares lisas y por último una acumulación de líquido a nivel extracelular y en el interior de los macrófagos y de las células musculares formándose lo que se conoce como placa ateromatosa.

Más del 90% de los pacientes con cardiopatía isquémica van a presentar aterosclerosis en una de las arterias coronarias epicárdicas. Por lo general las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis coronaria es un estrechamiento progresivo de la luz arterial que conducen a una estenosis o a la rotura brusca de la placa con una trombosis. Habitualmente será necesaria una estenosis de al menos el 75% de luz para provocar una isquemia sintomática, desencadenada principalmente por ejercicio o por estímulos vasoconstrictores, ya que el efecto vasodilatador compensador de las arterias coronarias no sirve para aportar las necesidades de oxígeno al miocardio. El cierre del 90% de la luz puede determinar que el flujo sanguíneo coronario sea insuficiente hasta en reposo, y puede llevar a una situación de cardiopatía isquémica.

Generalmente la aterosclerosis suele predominar en los primeros centímetros de la arteria coronaria descendente anterior y en la arteria circunfleja, aunque también se va presentar a lo largo de toda la extensión de la arteria coronaria derecha. La aterosclerosis de las ramas intraparietales o ramas penetrantes es poco frecuente.

El riesgo que se puede presentar en una persona con una aterosclerosis coronaria va depender del número de placas que presente, su distribución, su estructura y el grado de destrucción que ocasione aunque a veces se puede producir la rotura de la placa, con el riesgo de que esto le ocasiona una estenosis completa o casi completa. Para que se produzca un cuadro de isquemia miocárdica además de la rotura de la placa, se pueden producir trombos parietales sobre esta placas rotas o bien trombos oclusivos que

pueden suponer una estenosis mayor 90% y producir un cuadro de muerte súbita (Schoen y Mitchell, 2.010; Salguero et al, 2.014).

La cocaína por sí misma es aterogénica, estando sobradamente documentado en la literatura médica el hecho de que personas fallecidas por muerte súbita y asociadas al consumo de cocaína, presentan una aterosclerosis coronaria más severa y en mayor porcentaje que la población no consumidora en el mismo rango de edades.

Algunos factores tisulares se han visto implicados en un síndrome coronario agudo y el balance entre estos factores tisulares y los factores inhibidores de los mismos, van a determinar que se produzcan o no cuadros de trombosis coronarias. Se ha visto que la cocaína produce un incremento transitorio del factor tisular inductor de la trombina en cerca de un 25% de su expresión (Steffel et al, 2.006; Karch, 2.009).

Además la cocaína aumenta la permeabilidad del endotelio, disminuyendo su efecto barrera, por lo que se produce un aumento del paso de las lipoproteínas, favoreciendo el desarrollo de la aterosclerosis coronaria (Salguero et al, 2.014).

El mecanismo íntimo de la génesis de la aterosclerosis asociado al consumo de cocaína, como vemos, no está claro y en él pueden participar múltiples factores y mediadores. Así se postula que la histamina, puede participar como mediadora ya que existen evidencias de que los mastocitos pueden estar implicados en la patogénesis de un vasoespasmo coronario. Pero además de la histamina, también podrían estar implicadas en este mecanismo las prostanglandinas D2 y el leucotrieno C4 y D4.

Otro factor que podría contribuir en la formación de la placa de ateroma en sujetos de edades jóvenes sería el exceso de catecolaminas. Se ha demostrado que la pared arterial capta el colesterol más rápidamente en presencia de epinefrina o noradrenalina, aunque debido al consumo combinado con otras sustancias, como el tabaco, nadie puede afirmar que el tóxico responsable de esta aterosclerosis sea la cocaína.

Así mismo la cocaína parece que favorece la trombogénesis, ya que es conocido que se trata de un alcaloide que favorece la activación y la agregabilidad plaquetaria, así como la mayor producción de tromboxano. Por este mecanismo se podrían explicar algunos trombos ricos en plaquetas que se han descubierto en pacientes con infartos agudos de miocardio fatales tras el consumo de cocaína, tanto en los vasos coronarios con placas ateromatosas como en vasos libres de enfermedad aterosclerótica (Marzoa Rivas et al, 2.006).

La obstrucción que llegue a originar la aterosclerosis de las coronarias, lógicamente va a depender de la capacidad vasoconstrictora que tengan las mismas. Así con una placa que afecte a menos de la mitad del perímetro de la arteria, como suele suceder en sujetos jóvenes, dos tercios de la capa media están indemnes y por tanto pueden contraerse, disminuyendo parcialmente la luz vascular. Pero si la placa aterosclerótica rodea circunferencialmente a toda la arteria, como ocurre en sujetos mayores de 50 años, la esclerosis de la pared arterial, impide que esta se pueda contraer. En cualquier caso, la capacidad de

vasoconstricción de las arterias epicárdicas como consecuencia de la acción de la cocaína, no supera el 10% del perímetro luminal.

Como hemos visto anteriormente, la aterosclerosis comienza por las arterias distales y posteriormente aparecen en las coronarias epicárdicas, lo que justificaría, como hemos dicho ya, la muerte súbita de sujetos con un grado de oclusión de las arterias epicárdicas igual o menor de un 25% de su luz (Salguero et al, 2.014).

A veces se puede presentar un cuadro de espasmo coronario, pero a menos que dicho espasmo se produzca sobre una arteria con una placa ateromatosa, es poco probable que por sí sólo se pueda considerar como causa de infarto o isquemia miocárdica. En los humanos, se considera que obstrucciones coronarias por debajo del 75% de la luz de las mismas sea sintomático. Se ha evidenciado que tras el consumo de cocaína, el calibre como máximo se puede reducir en un 10-12% de su calibre interno, por lo que si no existe patología con estenosis previa, este espasmo debería de ser asintomático (Karch, 2.009).

En algunos estudios se habla de que un 60% de los pacientes con muerte súbita asociada al consumo de cocaína, presentan un cuadro de aterosclerosis coronaria moderada-severa (pacientes con una media de edad de 47 años, en un grupo de edad tan joven se esperaba un porcentaje menor de lesiones) (Dressler et al, 1.990).

3.4.4.- Disección de la arteria coronaria:

La disección espontánea de una arteria coronaria sigue siendo una causa bastante infrecuente de un síndrome coronario agudo o

incluso de una muerte súbita. La conexión entre el consumo de cocaína y la disección de la arteria coronaria está bastante documentada, pero realmente se desconoce su causa.

Esta enfermedad suele afectar a mujeres en el periodo postparto y en aquellas que usan anticonceptivos orales. Habitualmente se presentan como una disección arterial asociada a un cuadro de aterosclerosis de la íntima con rotura de la media. La disección suele localizarse en la media o entre la media y la adventicia. Además se puede apreciar una reacción inflamatoria eosinofílica periadventicial asociada a la disección (Gowda et al, 2.005).

JUSTIFICACIÓN

La asociación entre consumo crónico de cocaína y la presentación de patología cardiovascular es bastante clara. Sin embargo la mayoría de los estudios analizados, se basan en población viva que presentan diversos cuadros patológicos además del consumo de cocaína, predisponerte de esta patología cardiaca. Realizamos la presente tesis basándonos en casos de autopsias médico-legales con el objetivo de confirmar esta interrelación y con el fin de establecer métodos diagnósticos preventivos para consumidores futuros.

En aquellos casos en los que se presentan determinados cuadros patológicos cardiovasculares (una hipertrofia de ventrículo izquierdo, una arteriosclerosis coronaria o una enfermedad de los pequeños vasos) habitualmente son de suficiente entidad como para explicar un cuadro de muerte súbita, por lo que aquellos casos de consumidores en los que se presente dichos cuadros patológicos, podría decirse que la causa de la muerte sería esta.

Así que si conseguimos establecer la interrelación entre consumo de cocaína con la patología cardiovascular y con la muerte súbita, se podrían establecer criterios para estudiar en los consumidores habituales de cocaína vivos, y establecer el diagnóstico de estos cuadros patológicos cardiovasculares más frecuentes y poner en marcha medidas preventivas para evitar la situación de muerte súbita en estos sujetos.

La trascendencia de estos cuadros viene dada por la temprana edad en la que se puede producir la muerte de estos individuos, por lo que si conseguimos establecer la interrelación entre estas situaciones, es aún más rentable el diagnóstico precoz de una

cardiopatía, principalmente la hipertrofia de ventrículo izquierdo, en estos consumidores crónicos de cocaína para evitar la muerte de estos sujetos jóvenes.

Hasta la fecha de hoy, y en base a la búsqueda bibliográfica realizada en la preparación del presente estudio, han sido escasos el número de estudios realizados sobre individuos fallecidos con un estudio directo de la víscera cardiaca. Así por ejemplo, si son frecuentes los estudios en sujetos vivos a los que se le realiza una ecocardiografía en dos dimensiones (Brickner et al, 1.991) en los que se obtiene con una muestra de 30 individuos consumidores de cocaína en los que se describe como el índice de masa del ventrículo izquierdo es mayor en los consumidores y como un 43% de estos consumidores presentaban una hipertrofia del ventrículo izquierdo en comparación con cuatro casos controles.

En otros de estos estudios (Willet et al, 1.995) se realizó un estudio ecocardiográfico a 112 consumidores crónicos de cocaína en los que se determinó que existía una diferencia entre la población blanca y la población negra estudiada, así entre los negros se encontró que había un 47% con hipertrofia de ventrículo izquierdo, mientras que en la población blanca era tan sólo un 18%. En ese mismo año (Eisemberg et al, 1.995) otro estudio con una muestra de 40 individuos (20 consumidores de cocaína y 20 no consumidores) aportaron resultados en los que no se podía establecer una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la masa del ventrículo izquierdo en ambos grupos. Y por último en un tercer artículo del mismo año (Hoegerman et al, 1.995) con una muestra poblacional bastante amplia, en concreto 3.446 individuos blancos y

negros, entre consumidores y no consumidores, y en el que los resultados que únicamente aportaron datos estadísticamente significativos, fueron aquellos que relacionaban las mujeres consumidoras blancas que consumieron al menos de 1 a 10 veces cocaína a lo largo de su vida y que presentaban un engrosamiento de la pared ventricular.

Por otro lado, dentro de la bibliografía revisada, hemos encontrado otro grupo de artículos en los que destacan revisiones de artículos publicados (Maraj et al, 2.010; Phillips et al, 2.009; Darke et al, 2.006; Velasquez et al, 2.004;) en los que tras una búsqueda bibliográfica en las bases de datos, MEDLINE principalmente, se recogen los principales cuadros patológicos que se presentan asociados al consumo de cocaína, como una vasoconstricción de las arterias coronarias, arterosclerosis coronaria acelerada, infarto agudo de miocardio, arritmias, hipertrofia del ventrículo izquierdo, miocardiopatía dilatada, miocarditis, que pueden llevar a la muerte súbita.

Otro grupo de artículos revisados en esta tesis son aquellos en los que se realizan los estudios sobre la base de animales a los que se le administra cocaína, en concreto la mayoría de ellos lo hacen con ratas (Henning y Cuevas, 2.006; Henning y Li, 2.003; Henning et al, 2.000). En estos estudios se ha visto como la cocaína produce un incremento del contenido total de proteínas en los miocardiocitos, sobre todo de aquellas proteinkinasa que actúan los canales de calcio, que originaría una hipertrofia de los miocardiocitos y con ellos reflejaría un aumento del tamaño del corazón.

Por último sólo encontramos tres artículos en los que se realizan estos estudios sobre autopsias de cadáveres de consumidores de cocaína. Uno de ellos se llevó a cabo en Victoria (Australia) (Pilgrim et al, 2.013) en el que se estudia una muestra de 49 individuos consumidores de cocaína, de los que tan sólo a 43 de ellos se les realizó una autopsia completa. De estos, únicamente en 14 de los casos estudiados se encontró un cuadro de patología cardiovascular severa, de la que en tan sólo 5 casos (11,62%) se descubrió una hipertrofia cardiaca.

En el segundo de estos artículos (Lucena et al, 2.010) se realiza un estudio sobre una muestra de 21 cadáveres autopsiados en Sevilla (España) en los que se describen varios cuadros patológicos cardiovasculares (enfermedad de los pequeños vasos, arteriosclerosis coronaria severa, trombosis coronaria) y entre ellos destaca la hipertrofia del ventrículo izquierdo que aparece en un 57% de los casos. Todos estos cuadros pueden conducir a un cuadro de isquemia miocárdica con muerte súbita del sujeto.

El último de estos estudios descrito (Rajab et al, 2.008), se lleva a cabo en Londres (Reino Unido) y en él se realiza una investigación sobre una muestra de 28 fallecidos autopsiados y en los que se obtuvieron resultados positivos a cocaína en los estudios toxicológicos postmortem y en los que lo más frecuente fue encontrar edema pulmonar (71%), hipertrofia de ventrículo izquierdo (46%), enfermedad coronaria (29%) e infarto de miocardio con fibrosis multifocal (21%).

Como vemos en los últimos años se han realizado muy pocos estudios sobre consumidores de cocaína fallecidos en los que se

podieron realizar estudios anatomopatológicos del corazón. Es decir, en los que se haya podido confirmar histológicamente los daños cardiacos originados como consecuencia del consumo de cocaína. Sin embargo las muestras utilizadas en estos estudios son bastante pequeñas, en concreto 49, 21 y 28 individuos respectivamente, lo que puede provocar que la significancia de estos estudios no sean muy válida para establecer dichas relaciones.

Por todo esto, el estudio aquí presentado se realiza sobre fallecidos en los que se realiza una autopsia completa, que incluyen estudios toxicológicos y estudios histopatológicos, y trata de resolver algunos de estos inconvenientes, por lo que se utiliza una muestra mayor, en concreto 150 casos estudiados, para dar mayor validez a las comparaciones establecidas, en concreto entre los casos (consumidores de cocaína) y los controles (no consumidores de cocaína) y la presencia de patología cardiovascular, haciendo especial hincapié en aquellos casos en los que se desencadena la muerte súbita.

OBJETIVOS

La toxicidad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad asociada al consumo de cocaína, siendo el riesgo de infarto agudo de miocardio durante el consumo hasta 24 veces superior a los no consumidores, y no tiene relación con la ruta, frecuencia de administración o la dosis administrada (Knuepfer, 2.003; Keller y Lemberg, 2.003; Lange y Hillis, 2.001; Mittleman et al, 1.999;). Sin embargo también se ha demostrado que no tiene relación alguna con la dosis o la edad de los consumidores, la presencia o no de patología cardiaca asociada al consumo de cocaína (Pilgrim et al, 2.013).

La mayoría de los estudios publicados hacen referencias a controles sobre sujetos vivos, mediante la realización de pruebas de imagen como la ecocardiografía (Brickner et al, 1.991; Willet et al, 1.995; Eisenberg et al, 1.995; Hoegerman et al, 1.995) o la combinación de un electrocardiograma y una angiografía coronaria (Mohamad et al, 2.009).

Por otro lado son abundantes las revisiones acerca de las repercusiones cardiovasculares como consecuencia al consumo de cocaína (Maraj et al, 2.010; Phillips et al, 2.009; Darke et al, 2.006; Velasquez et al, 2.004).

Entre los artículos revisados para la realización de la presente tesis doctoral, se han encontrado tan sólo 3 estudios en los que se han llevado a cabo las investigaciones sobre autopsias realizadas sobre consumidores de cocaína (Pilgrim et al, 2.013; Lucena et al, 2.010; Rajab et al, 2.008), pero en estas publicaciones llama la atención que las muestras utilizadas son pequeñas (43 casos, 21

casos y 28 casos respectivamente). Por todo esto, si bien podemos decir que la cocaína y su participación en la patología cardiovascular, es un tema de gran interés para la patología forense, esta no ha sido suficientemente estudiada ni se ha comprobado la interrelación existente entre ambos.

La interpretación de los datos disponibles sobre mortalidad asociada a la cocaína supone un reto, en parte debido a que esta droga puede ser un factor en algunas muertes que se atribuyen a problemas cardiovasculares.

Por tanto, partiendo de la hipótesis del daño cardiovascular asociado al consumo crónico de cocaína, los objetivos generales de la presente tesis doctoral serían, por un lado la descripción de los perfiles sociodemográficos de los fallecidos consumidores de cocaína como consecuencia de la patología cardiovascular que presentan. Además se pretende establecer la participación del consumo de cocaína en la patología cardiovascular observada en los fallecidos en la población de Málaga.

Otros de los objetivos planteados sería establecer la relación entre los casos de muerte súbita debidas a la patología cardiovascular presente en los consumidores de cocaína en la población de Málaga y la necesidad de plantear estudios cardiovasculares en sujetos vivos consumidores crónicos de cocaína que acudan a centros de desintoxicación, para evitar que se presente el cuadro de muerte súbita. Con este objetivo, desde la patología forense ayudamos a prevenir la muerte de otras personas, generalmente jóvenes.

Si nos centramos ya en objetivos específicos pretendemos analizar en la presente tesis doctoral los siguientes términos:

- Establecer una relación comparativa entre los grupos casos y controles acerca de la incidencia de patología cardiovascular (arteriosclerosis de las arterias coronarias, lesiones miocárdicas o enfermedades de las pequeñas arterias coronarias) en cada grupo de forma genérica. Así como de la incidencia de casos de muerte súbita en cada grupo y dicha patología cardiovascular y sobre todo en relación a la incidencia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el cuadro de muerte súbita, para así poder prevenir la presentación de este cuadro en futuros pacientes.
- Por otro lado, otro de nuestros objetivos es realizar las comparativas anteriores pero centrando el estudio del grupo control en un rango de edad similar al que se establece en el grupo de casos. Dentro de estos estudios comparativos vamos a ver la incidencia de la patología cardiovascular (arteriosclerosis de las arterias coronarias, lesiones miocárdicas o enfermedades de las pequeñas arterias coronarias) en ambos grupos con edades similares, la presentación de la muerte súbita y sus causas y por último la incidencia de la hipertrofia de ventrículo izquierdo con y sin muerte súbita en ambos grupos.
- Dentro de los cuadros de hipertrofia de ventrículo izquierdo vamos a descartar cuales de ellos se corresponderían con una miocardiopatía hipertrófica (cuadro de origen congénito y que asocia disarreg de las fibras miocárdicas), estableciendo una incidencia de este cuadro y su repercusión en la población a la hora de provocar la muerte súbita.

- Otros de los objetivos va a ser la de distinguir otros factores de riesgo que pueden participar en ambos grupos de casos y controles, asociados a los cuadros cardiovasculares presentes y a la muerte súbita, determinando así que participación van a tener estos factores de riesgo (obesidad, hipertensión arterial,...) en la presentación de la patología cardiovascular (arteriosclerosis de las arterias coronarias, lesiones miocárdicas o enfermedades de las pequeñas arterias coronarias), en la muerte súbita y en la hipertrofia del ventrículo izquierdo.
- Establecer la repercusión que van a tener el consumo de otras sustancias tóxicas que aparezcan en los estudios toxicológicos sobre la presentación de la patología cardiovascular (arteriosclerosis de las arterias coronarias, lesiones miocárdicas o enfermedades de las pequeñas arterias coronarias), la hipertrofia del ventrículo izquierdo o la muerte súbita, asociadas o no al consumo de cocaína.

METODOLOGÍA

La presente tesis doctoral se basa en un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, de casos y controles en el que partiendo de la hipótesis del daño cardiovascular asociado al consumo crónico de cocaína, se pretende establecer, en primer lugar, la descripción de los perfiles sociodemográficos de los fallecidos consumidores de cocaína como consecuencia de la patología cardiovascular que estos presentan. Además se pretende determinar la participación del consumo de cocaína en la patología cardiovascular observada en los fallecidos en la población de Málaga y establecer la relación entre los casos de muerte súbita con la patología cardiovascular presente en estos consumidores.

Este estudio se ha desarrollado en el Instituto de Medicina Legal de Málaga, responsable del estudio postmortem de todas las autopsias de la provincia de Málaga, recogándose los resultados de las autopsias practicadas por el autor entre los años 2.004 al 2.014. Como principal criterio de inclusión en el estudio se determinó haber obtenido un resultado positivo a cocaína o a sus metabolitos (benzoilecgonina, metilecgonina y cocaetileno) en los estudios toxicológicos postmortem realizados durante la práctica de dicha autopsia. Con estas autopsias configuraríamos uno de los grupos que se le denominará “casos”.

Pero además de haberse obtenido el resultado positivo a cocaína o a algunos de sus metabolitos anteriormente mencionados, debe de constar una autopsia completa. Según las “Recomendaciones para la Armonización de las normas de las autopsias médico-legales” emitidas por el Consejo de Ministro de la

Comisión Europea (Brinkman, 1.999) que considera autopsia completa al estudio de los antecedentes clínicos y tóxicos del fallecido, la investigación del lugar de los hechos, el examen externo del cadáver (que incluye el registro del peso del cadáver, la talla del mismo, los signos identificativos del cadáver, la presencia de los fenómenos cadavéricos, los signos de cuadros patológicos y las lesiones violentas que pueda presentar el cadáver), el examen interno del mismo (que deberá de incluir la apertura de las tres cavidades: cabeza, tórax y abdomen, además del cuello, la evisceración de todos los órganos, con su pesado y el estudio macroscópico de estos) y por último las pruebas complementarias necesarias en la investigación (en nuestro caso se incluyeron pruebas toxicológicas de sangre periférica, obtenida por punción de la arteria iliaca o subclavia antes de la apertura del cadáver, de orina, obtenida por punción de la vejiga de la orina tras la apertura abdominal y del humor vítreo, obtenido por punción en ambos ojos antes de la apertura de las cavidades, para la investigación de tóxicos en general, de psicofármacos, de alcohol etílico y de drogas de abuso, en particular cocaína, anfetaminas, opiáceos, metadona, benzodiacepinas y cannabis. Así mismo se incluyeron pruebas histopatológicas para la investigación microscópica fundamentalmente del corazón).

De todas las autopsias realizadas, se registraron aquellas que estaban completas y en las que se habían obtenido resultados positivos a cocaína o a algunos de sus metabolitos en algunas de las muestras tomadas durante la realización de las mismas. Se desecharon aquellos casos en los que a pesar de haber obtenido un

resultado positivo a cocaína o a algunos de sus metabolitos no se hubieran obtenido los resultados de las pruebas histopatológicas solicitadas.

Los estudios químico-toxicológicos se llevaron a cabo en el Servicio de Química del Departamento de Sevilla del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Para la determinación de alcohol etílico se realizó el Método normalizado del Instituto Nacional de Toxicología y para los compuestos orgánicos se lleva a cabo una sistemática toxicológica general consistente en enzimoimmunoensayo, extracción en fase sólida y cromatografía de gases con analizador de espacio de cabeza para la confirmación y cuantificación de estas sustancias. Los límites de detección utilizados para la cocaína fueron de 0,006 mg/L, para la benzoilecgonina (BZE) fueron de 0,105 mg/L, para la metilecgonina (EME) de 0,006 mg/L y para el cocaetileno o etilbenzoilecgonina (CET) de 0,006 mg/L.

Los estudios histopatológicos se realizaron en el Servicio de Histopatología del Departamento de Sevilla del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Las muestras remitidas, previo estudio macroscópico, fueron talladas, incluidas en parafina y cortadas a 5 micras de grosor mediante micrótopo y estos cortes histológicos fueron teñidos con hematoxilina-eosina y estudiados al microscopio óptico.

Tras la recopilación de todas las autopsias que cumplían con estos criterios de inclusión, se obtuvo una muestra en el grupo “casos” de 50 individuos.

Posiblemente la selección del grupo “control” sea uno de los puntos más difíciles a la hora de diseñar un estudio de casos-controles. Los “controles” deben de proceder de la misma población que los “casos”. El objetivo es que aporten una estimación de la frecuencia de exposición que se observaría en los casos si no existiera el consumo de cocaína. Una regla útil para decidir si un “control” es adecuado o no, es que si se hubiese expuesto al consumo de cocaína, habría que incluirlo en el grupo “casos”.

Tratando de seguir esta regla se decide escoger individuos de la forma más aleatoria posible y se decide por parte del autor de la tesis doctoral, asesorado por sus directores, de incluir en dicho grupo “control” aquellas autopsias que correlativamente se encontraban antes y después de la correspondiente al grupo “casos”, siempre y cuando estas estuvieran completas. En caso contrario, se escogería la inmediatamente anterior o posterior a esa. Para establecer una comparativa más exhaustiva de ambas poblaciones y así conseguir una muestra más uniforme entre los “casos” y los “controles” se acotó la edad del grupo control a edades similares a las que se incluía en el grupo de los “casos”. Así en este último grupo se aprecia que la edad mínima es de 21 años y la edad máxima de 57 años, por lo que se deciden incluir en el estudio todos aquellos individuos del grupo "control" que tengan este rango de edad, para así conseguir una población más ecuaníme. Al final se obtuvieron 52 sujetos en el grupo "control", por lo que la proporción "casos"/"controles" era prácticamente de 1 (Perea-Milla López, 1.998).

Se excluyeron por tanto, de ambos grupos aquellas autopsias que no estuvieran completas, siguiendo las Recomendaciones del Consejo de Europa anteriormente mencionadas.

Los resultados de ambos grupos se incluyeron en sendas tablas de Excel diseñadas en las que se incluyeron todas las variables a estudiar y que posteriormente se utilizarían para establecer las comparaciones propuestas en nuestro estudio.

1. **Documentación analizada:**

Para la obtención de las distintas variables utilizadas en el presente estudio, se analizaron los siguientes documentos:

1.1 **Protocolo de levantamiento de cadáver:** se trata de un formulario, relleno por el Médico Forense que realiza el levantamiento del cadáver y el estudio del lugar de los hechos. En dicho documento se recogen los antecedentes médicos, los tratamientos seguidos por el fallecido, los antecedentes tóxicos, las circunstancias en las que se produce la muerte y se emite una primera aproximación sobre la posible data de la muerte y la posible causa de la muerte.

1.2 **Informe clínico de exitus:** documento emitido por los servicios sanitarios (hospitales o centros de salud) en los que se produce el fallecimiento del sujeto y en los que no se procede a levantamiento de cadáver por parte del Médico Forense, si no que se remite el cadáver directamente al Instituto de Medicina Legal. En dicho documento se recogen los antecedentes médicos, los tratamientos seguidos por el fallecido, las circunstancias de la muerte

y los procedimientos terapéuticos seguidos en los servicios de urgencias o en los hospitales donde ha fallecido el individuo.

1.3 Informe de autopsia: documento realizado por el Médico Forense que realiza la autopsia (en el caso que nos ocupa, se trataría del propio autor de la investigación). En dicho documento se recogen los datos del examen externo del cadáver (peso, talla, sexo, fenómenos cadavéricos, procedimientos terapéuticos seguidos, lesiones violentas que presenta el cadáver) y los datos del examen interno tras la apertura de las tres cavidades corporales y la extracción del cuello (donde se recogen los datos de peso y medidas de los distintos órganos y vísceras y el estudio macroscópico de los mismos). Así mismo en el documento de autopsia se recogen las consideraciones y las conclusiones Médico Forense a las que se llega tras el estudio del cadáver, entre otras la data de la muerte, la causa de la muerte y la etiología médico legal de esta.

1.4 Informe químico-toxicológico del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, donde se recogen los resultados obtenidos en las distintas pruebas químico-toxicológicas realizadas, considerando la presencia o no de una determinada sustancia sin tener en cuenta la cuantificación de las mismas.

1.5 Informe de resultados histopatológicos del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, donde se hace hincapié en el estudio microscópico del corazón, recogiendo para su estudio la presencia o no de arteriosclerosis coronaria y el grado de la misma, las lesiones que afectan al miocardio y la naturaleza de estas, las presencia o no de enfermedades de las pequeñas arterias, la presencia o no de disarray o de desorganización de las fibras

miocárdicas, la presencia o no de bandas de contracción del miocardio y la existencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo.

2. **Variables estudiadas:**

Una vez analizados todos los documentos anteriormente mencionados, procedemos a la recogida de las distintas variables que vamos a utilizar en esta tesis.

2.1 **Variables epidemiológicas:**

2.1.1 Sexo: se trata de una variable cualitativa recogida del protocolo de levantamiento de cadáver o del informe de exitus del servicio sanitario que haya asistido al individuo.

2.1.2 Edad en el momento del fallecimiento: se trataría de una variable cuantitativa, determinada en base a la fecha de nacimiento recogida en los documentos aportados antes de la realización de la autopsia, generalmente el Documento Nacional de Identidad.

2.1.3 Lugar de la muerte: variable cualitativa recogida del protocolo de levantamiento de cadáver o del informe de exitus del servicio sanitario que haya asistido al individuo.

2.1.4 Fecha de la muerte: variable cuantitativa recogida del protocolo de levantamiento de cadáver o del informe de exitus del servicio sanitario que haya asistido al individuo.

2.2 **Variables relacionadas con los antecedentes:**

2.2.1 Antecedentes médicos: variables cualitativas recogidas por referencias de los familiares en el acto del levantamiento del cadáver y reseñadas en el protocolo de levantamiento o referenciada por los

servicios sanitarios en la historia clínica e informe de exitus remitido junto al cadáver.

2.2.2 Antecedentes tóxicos: variable cualitativa recogida en el momento del levantamiento de cadáver o del informe de exitus emitido por los servicios sanitarios que asistieron en último momento al fallecido o tras consultar la base de datos del programa siPasda (programa de gestión de usuarios del sistema de tratamientos ambulatorios de los Centros Provinciales de Drogodependencias).

2.2.3 Causa de la muerte: variable cualitativa que se basa en el diagnóstico realizado por el Médico Forense que realiza la autopsia, en base a todos los datos que maneja en dicho momento y que es recogida de dicho informe de autopsia. En esta variable se han diferenciado dos grupos, aquellos cuya causa de la muerte ha sido una muerte súbita y aquellos en los que la causa de la muerte no ha tenido relación con la muerte súbita. Se han incluido en el grupo de muerte súbita también todos aquellos fallecidos en los que consta como causa de la muerte un cuadro de RASUPSI (es decir una reacción adversa a sustancia psicotrópica, en la que tras un consumo muy reciente de alguna sustancia psicotrópica se ha producido un cuadro de muerte súbita).

2.3 Variables relacionadas con el cadáver:

2.3.1 Peso del cadáver: variable cuantitativa recogida en el momento previo a la realización de la autopsia, mediante el pesado del mismo y restándole posteriormente, una vez desnudado el cadáver y desprovisto de todas las cosas que lo acompañan, el peso de estos

elementos extraños al cadáver. Esta medida queda registrada en el informe de autopsia.

2.3.2 Altura del cadáver: variable cuantitativa recogida en el momento inicial de la autopsia que determina la distancia entre el vertex craneal y el talón de uno de los pies. Esta medida queda registrada en el informe de autopsia.

2.3.3 Índice de masa corporal (IMC): variable cuantitativa que se obtiene de establecer la relación entre el peso y la altura del cadáver, según la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso} / \text{Talla}^2$$

Según el resultado de la aplicación de esta fórmula y siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud para la obesidad y el sobrepeso (WHO, 2.015), se clasifican los fallecidos en tres grupos:

- Un IMC inferior a 25 kg/m² se considera como normal.
- Un IMC mayor o igual a 25kg/m² determina sobrepeso.
- Un IMC igual o superior a 30kg/m² determina obesidad.

2.3.4 Peso cardiaco: variable cuantitativa medida en la sala de autopsias tras la evisceración del corazón del cadáver, su lavado y vaciado de sangre, medido en gramos.

2.3.5 Peso cardiaco esperado: esta es una variable cuantitativa que vamos a utilizar para establecer si un corazón es de tamaño normal o se encuentra aumentado. Se ha calculado siguiendo la Fórmula de Hudson en relación al peso corporal (Hudson, 1.965). Según Hudson el peso del corazón sería proporcional al peso corporal del sujeto, en

relación a 0,45% del peso corporal en varones y en de 0,40% del peso corporal de las mujeres.

Una vez calculado este peso cardiaco esperado se ha establecido una relación entre dicha magnitud y el peso cardiaco real, obtenido durante la autopsia, siguiendo la fórmula:

Peso cardiaco real/Peso cardiaco esperado

Si este índice es mayor a 1 se considera que existe una hipertrofia cardiaca. Si por el contrario este índice es menor a 1 consideramos al corazón como normal.

2.3.6 Espesor del miocardio de la pared libre del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular: variables cuantitativas que se obtienen mediante la medición directa, en la sala de autopsia, tras la evisceración del corazón y a nivel de un corte coronal cardiaco, localizado por debajo del aparato valvular cardiaco. Dicha medición se debe de limitar al borde libre de la pared, evitando incluir en la misma el grosor de los músculos papilares intraventriculares.

Se considera que es normal un grosor inferior a 1,5 cm. Aquellos casos en los que alguna de estas medidas sean igual o superior a 1,5 cm se consideraran patológico por hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Por tanto se recogerán como variable cualitativa diferente la existencia o no de hipertrofia cardiaca. Para su inclusión en dicha categoría deberá de cumplirse que el Índice peso cardiaco real/peso cardiaco esperado es mayor a 1 y/o que el espesor del miocardio de la pared libre del ventrículo izquierdo y/o del tabique interventricular sea mayor o igual a 1,5 cm.

2.3.7 Arteriosclerosis coronaria: se trata de una variable cualitativa en la que se va a recoger el grado de estenosis y obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas, en concreto la arteria coronaria descendente anterior, la arteria coronaria circunfleja y la arteria coronaria derecha. Se va a llevar a cabo durante el examen macroscópico del corazón, mediante la inspección, palpación y la apertura transversal de las arterias cada 5 mm de distancia desde su nacimiento en el tronco izquierdo y derecho de la arteria coronaria y a lo largo de todo el recorrido de las tres arterias. Mediante la observación directa de la sección transversal de la arteria en cuestión, vamos a determinar si existe placa arteriosclerótica y si existe, que grado de estenosis provoca respecto del global de la luz de la arteria.

Esta medida se ha clasificado en 4 grupos dependiendo del grado de estenosis:

- a. Permeables: si no existe estenosis de la luz de las arterias coronarias.
- b. Arteriosclerosis coronaria leve: si la estenosis de la luz es menor del 50% del calibre de la misma.
- c. Arteriosclerosis coronaria moderada: si la estenosis de la luz se puede calcular aproximadamente entre un 50 y un 75% del calibre total de la arteria.
- d. Arteriosclerosis coronaria severa: si la estenosis de la luz es superior al 75% del calibre de la arteria.

Para la inclusión en el estudio se tomó como grado de arteriosclerosis coronaria, la mayor estenosis existente en cualquiera de las arterias estudiadas.

2.4 Variables analíticas: se trataría de incluir en el estudio los resultados de las pruebas complementarias realizadas tras la práctica de la autopsia, tanto las pruebas toxicológicas como las pruebas histopatológicas.

2.4.1 Estudios toxicológicos: se hace especial hincapié en el estudio de la cocaína y sus metabolitos en varios fluidos biológicos (sangre, orina y humor vítreo), tomados durante la realización de la autopsia, como se ha explicado previamente. Además se procede a incluir en los resultados de este estudio otras sustancias tóxicas que puedan aparecer en las pruebas toxicológicas.

a. Cocaína: variable cualitativa que determina la obtención de un resultado positivo a esta sustancia en sangre, orina o humor vítreo, sin tener en cuenta la concentración de la misma en ninguno de los medios biológicos estudiados.

b. Benzoilecgonina: variable cualitativa que determina la obtención de un resultado positivo a esta sustancia en sangre, orina y/o humor vítreo, sin tener en cuenta la concentración de la misma en ninguno de los medios biológicos estudiados.

c. Cocaetileno o etilbenzoilecgonina: al igual que las anteriores se trataría de una variable cualitativa que determina la presencia o no de esta sustancia en sangre y/o en orina, sin tener en cuenta sus concentraciones.

d. Metilecgonina: variable cualitativa que determina la presencia o no de este metabolito de la cocaína en sangre y/o en orina, sin tener en cuenta sus concentraciones.

e. Otras sustancias: se tratan de varias variables cualitativas que recogen la presencia o no de alcohol etílico, benzodiacepinas, cannabis, metadona, opiáceos y anfetaminas en cualquiera de los medios biológicos estudiados, sin discriminar las concentraciones que presenten estas sustancias.

2.4.2 Estudios histopatológicos: se va a recoger el resultado de las investigaciones histopatológicas tras las preparaciones de las muestras remitidas al Instituto de Toxicología y Ciencias Forenses. Entre los cuadros patológicos recogidos destacamos únicamente aquellos con repercusión cardiovascular, que son los investigados en la presente tesis doctoral.

a. Enfermedad de las pequeñas arterias: se trata de una variable cualitativa que nos indicaría la presencia o no de una lesión sobre las ramas distales de las arterias coronarias intramiocárdicas o microvasculatura miocárdica, que pueden presentar un engrosamiento de la pared de las mismas, así como una estenosis de su luz. Entre otros cuadros patológicos que la producen podríamos destacar el consumo crónico de cocaína.

b. Disarray o desorganización de las fibras miocárdicas: se trata de una variable cualitativa que determina la presencia o ausencia de este cuadro patológico. Esta como hemos visto anteriormente es una alteración de las fibras del miocardio en aquellos casos de miocardiopatía hipertrófica, y por lo tanto no debe aparecer en los casos de consumidores crónicos de cocaína.

c. Necrosis en bandas de contracción: variable cualitativa que determina la presencia o no de este signo patológico. No se puede considerar patognomónico del consumo crónico de cocaína, ya que

se puede presentar también en otras circunstancias de hipoxia miocárdica, aunque si es bastante frecuente su asociación con el consumo continuado de cocaína.

d. Lesión miocárdica: es una variable cualitativa con la que se pretende recoger la presencia o no de una lesión miocárdica y que grado de la misma se ha producido. Así los clasificamos en cuatro grupos:

d.1 Los casos de ausencia de lesión del miocardio.

d.2 Si la lesión que se presenta es una congestión o una hemorragia del miocardio.

d.3 Si la lesión presente es una zona de fibrosis del tejido cardiaco.

d.4 Si lo que se presenta es la combinación de una congestión y una zona fibrótica.

En todos los casos se tomará la lesión de mayor grado de afectación del miocardio detectada en las distintas preparaciones microscópicas estudiadas.

3. Método de análisis estadístico:

Todas las variables estudiadas y reseñadas anteriormente se recogieron en una tabla Excel (Microsoft Office, 2.010) y partiendo de dicha base de datos se procedió al análisis estadístico de las variables.

3.1. Estadística descriptiva: los cálculos estadísticos se realizan con el programa SPSS para Windows, versión 21, con licencia para la Universidad de Málaga.

A los valores de las variables cuantitativas se le aplicaron las principales medidas estadísticas: media, mediana, varianza, desviación típica, frecuencias y porcentajes.

3.2. Estadística comparativa: en aquellas variables entre las que se van a establecer comparaciones de frecuencias o presentación se utilizarán para su estudio frecuencias y porcentajes, la Prueba Chi-cuadrado (X^2) de Pearson, utilizando además el Odds ratio para calcular el riesgo de presentación frente a una exposición determinada. Se declararon estadísticamente significativos los contrastes al nivel de significación habitual (5%).

Además se realizó un estudio multivariable mediante el método de regresión logística multivariable, para establecer la comparación entre todos los cuadros patológicos cardiovasculares en los grupos casos y controles

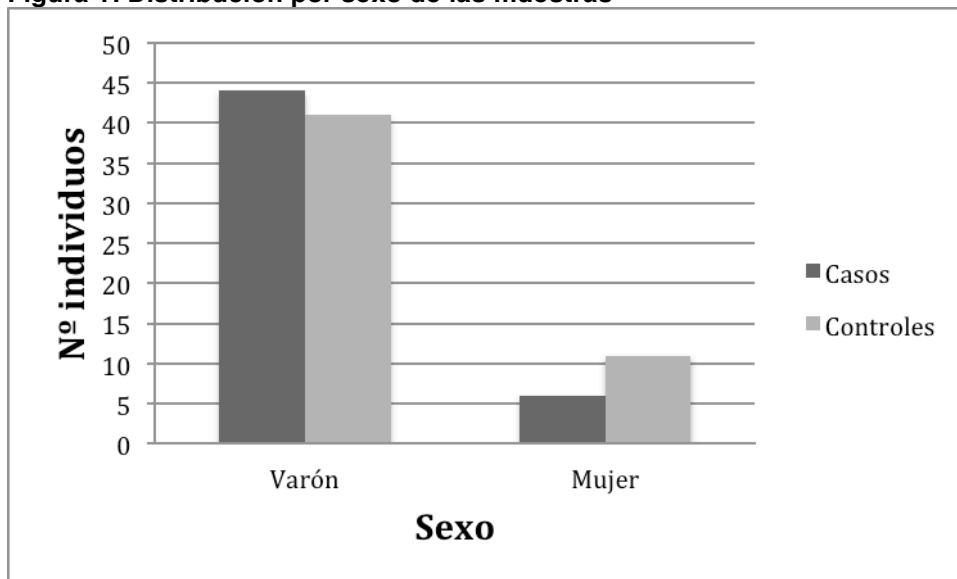
RESULTADOS

1.- ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES:

La muestra quedó constituida finalmente por 50 sujetos consumidores de cocaína (grupo denominado como casos) y 52 individuos no consumidores de cocaína (grupo denominado como controles). Ambos grupos cumplían los criterios de inclusión y exclusión expresados en la metodología y se recogieron todas las variables descritas con anterioridad, de las que se presentan los resultados obtenidos.

- Sexo: Con respecto al sexo de los cadáveres incluidos en el estudio, en el grupo casos, el 88% eran varones (n= 44) y 12% eran mujeres (n= 6). En el grupo controles, el 78,8% de ellos eran varones (n= 41) y el 21,2% eran mujeres (n= 11) (Fig.1).

Figura 1: Distribución por sexo de las muestras



Fuente: Elaboración propia.

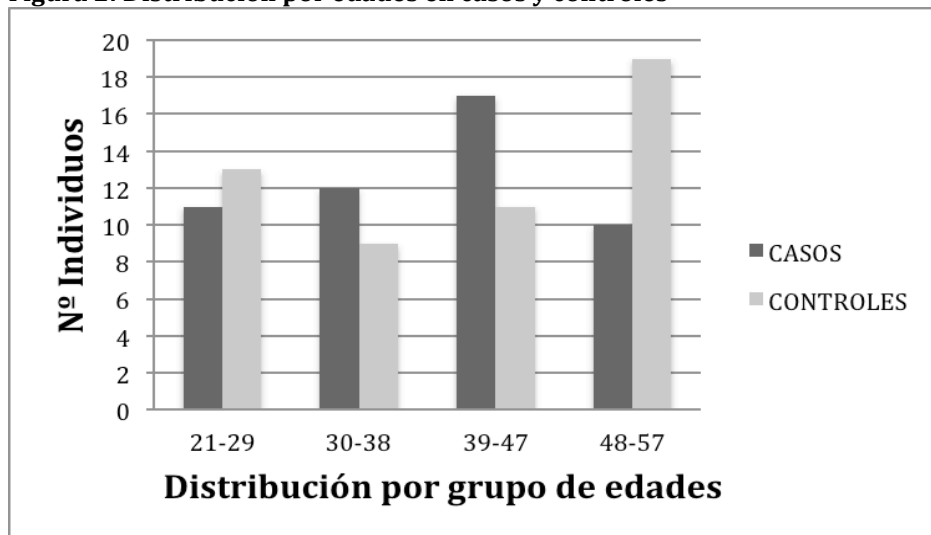
- Edad: La edad media en el grupo casos era de 38´34 años con una desviación típica de 9,088 y una mediana de 39 años. Con un intervalo de 21 años (mínimo) a 57 años (máximo).

En cuanto al grupo de controles, la edad media sería de 40,03 años, con una desviación típica de 11,22 y con una mediana de 41,5 años. Al igual que en el grupo anterior, el rango de edades oscila entre los 21 años (mínimo) y los 57 años (máximo).

Si establecemos grupos de edades homogéneos, con edades comprendidas entre los 21 a los 29 años, entre los 30 a 38 años, entre 39 y 47 años y entre 48 y 57 años, entre los casos encontramos que en el primer grupo habría un 22% de individuos (n=11), en el segundo grupo se encontrarían el 24% (n=12), en el tercer grupo estaría el 34% (n=7) y en el último grupo, los más mayores, encontraríamos el 20% (n=10) de los sujetos (Fig.2).

En cuanto al grupo controles, entre los más jóvenes estarían el 25% (n=13), en el segundo grupo entrarían el 17,30% (n=9), en el tercer grupo el 21,15% (n= 11) y entre los más mayores encontraríamos el mayor porcentaje, 36,54% (n=19) (Fig.2).

Figura 2: Distribución por edades en casos y controles



Fuente: Elaboración propia.

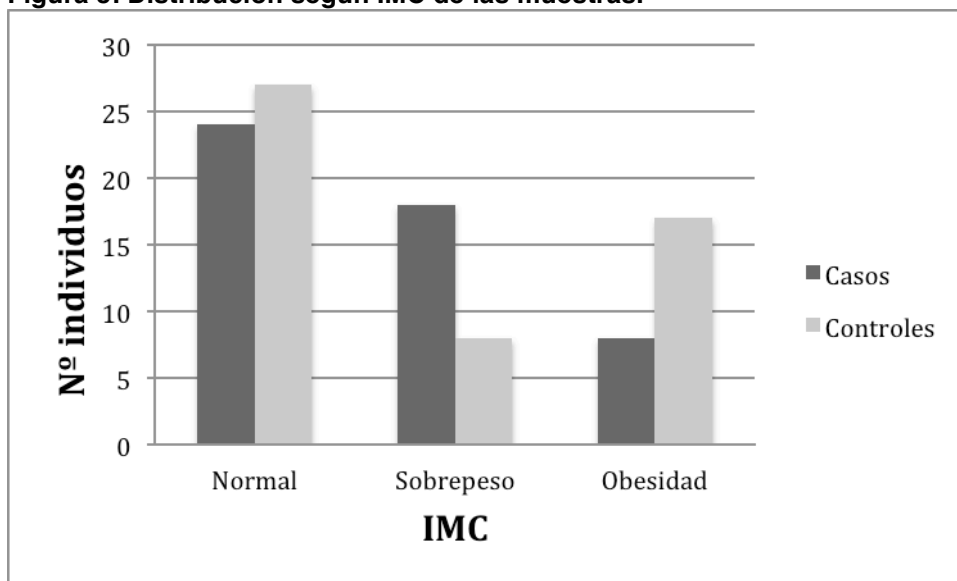
-Peso: El peso medio del grupo casos fue de 71,99 kg, con una desviación típica de 16,59 y una mediana de 69,15 kg. La talla media fue de 168,45 cm, con una desviación típica de 0,082 y una mediana

de 168,5 cm. El IMC medio, calculado como la relación entre el peso con la talla al cuadrado ($\text{IMC} = \text{peso}/\text{talla}^2$), fue de 25,188 kg/m^2 , con una desviación típica de 4,54 y una mediana de 24,99 kg/m^2 .

Mientras que en el grupo controles, el peso medio fue de 76,37 kg, con una desviación típica de 22,40 y una mediana de 71,80 kg. La talla media fue de 168,55 cm, con una desviación típica de 0,08 y una mediana de 169,25 cm. El IMC medio, calculado como la relación entre el peso con la talla al cuadrado ($\text{IMC} = \text{peso}/\text{talla}^2$), fue de 26,70 kg/m^2 , con una desviación típica de 6,88 y una mediana de 24,82 kg/m^2 .

En base al estudio del IMC, si este es menor de 25 kg/m^2 se puede considerar al individuo como normal, si está entre 25 y 30 kg/m^2 podría incluirse en el grupo de sobrepeso y si supera los 30 kg/m^2 se podría considerar al individuo como obeso. Según esto en el grupo casos, encontramos un 48% ($n=24$) de sujetos con un IMC normal, un 36% ($n=18$) con sobrepeso y un 16% ($n=8$) con obesidad. En el grupo de controles, un 51,9% ($n=27$) de individuos presentaban un IMC normal, un 15,4% ($n=8$) presentaban sobrepeso y en un 32,7% ($n=17$) encontramos obesidad (Fig.3).

Figura 3: Distribución según IMC de las muestras.



Fuente: Elaboración propia.

- Antecedentes personales: Además de la obesidad, debemos descartar otros antecedentes personales que puedan actuar como factores de riesgo cardiovascular, es decir hipertensión arterial, dislipemias, diabetes mellitus. Para ello hemos dividido los grupos de casos y controles en dos, uno aquellos con factores de riesgo positivo diagnosticado antemorten y otro sin este diagnóstico.

Entre los resultados obtenidos vemos que en el grupo casos habría un 12% (n=6) con antecedentes previos frente al 88% que no lo tenían (n=44). En el grupo de controles las cifras son parecidas con 17,30% (n=9) con antecedentes previos y un 82,7% (n=43) sin antecedentes previos.

- Consumo crónico: En cuanto al número de consumidores crónicos, evidentemente en el grupo casos la frecuencia es mayor, con un 72% de los casos (n=36), un 2% (n=1) no era consumidor crónico y

en el 26% restante (n=13) no se pudo determinar si eran o no consumidores crónicos.

Dentro del grupo controles la proporción, sin lugar a dudas, es menor, tal y como esperábamos, dado que en este grupo se incluyeron aquellos sujetos en los que se obtuvo un resultado negativo a cocaína, con un 9,6% de consumidores (n=5) frente al 90,4% de no consumidores (n=47).

- Causa de la muerte: Dentro de este apartado, en el grupo casos, vemos como los casos de Muerte Súbita y las muertes por Reacción Adversa a Sustancia Psicotrópicas (RASUPSI) supusieron un 56% (n= 28, 9 casos de Muerte súbita y 19 casos como consecuencia de RASUPSI) frente al 44% de otras causas de muerte (Accidentes tráfico, arma blanca, arma fuego, precipitación, asfixia, intoxicación, hemorragia cerebral y traumatismo abdominal).

Y cifras inferiores encontramos en el grupo controles con un 25% de casos (n=13) con muertes por Muerte Súbita (n=10) y RASUPSI (n=3) y un 75% (n= 39) de muertes de otra causa (arma blanca, asfixia, intoxicación, hemorragia cerebral, TEP, Fracturas, Politraumatismo, hemorragia digestiva, neumonía, ingesta de cáusticos y shock hipovolémico) (Fig.4).

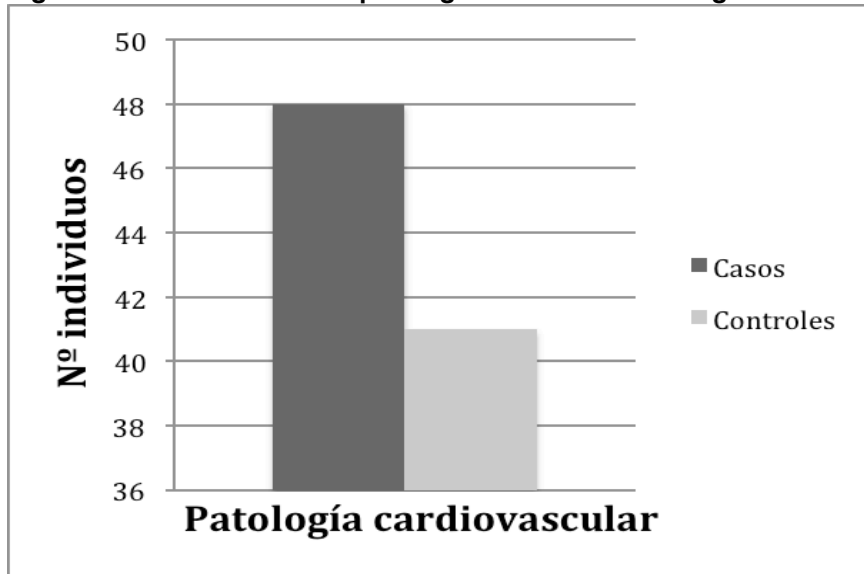
Figura 4: Distribución según la causa de la muerte en las muestras



Fuente: Elaboración propia.

-Patología cardiovascular: en cuanto a los cuadros patológicos que hemos estudiado en la presente tesis, se ha recogido la presencia de al menos uno de dichos cuadros, ya sea la arterosclerosis coronaria, la hipertrofia de ventrículo izquierdo, la enfermedad de las pequeñas arterias o la necrosis en banda de contracción o el disarray, y vemos como entre el grupo de casos el 96% (n=48) de ellos tienen algún cuadro patológico y entre el grupo de los controles suponen un 78,85% (n=41) (Fig.5).

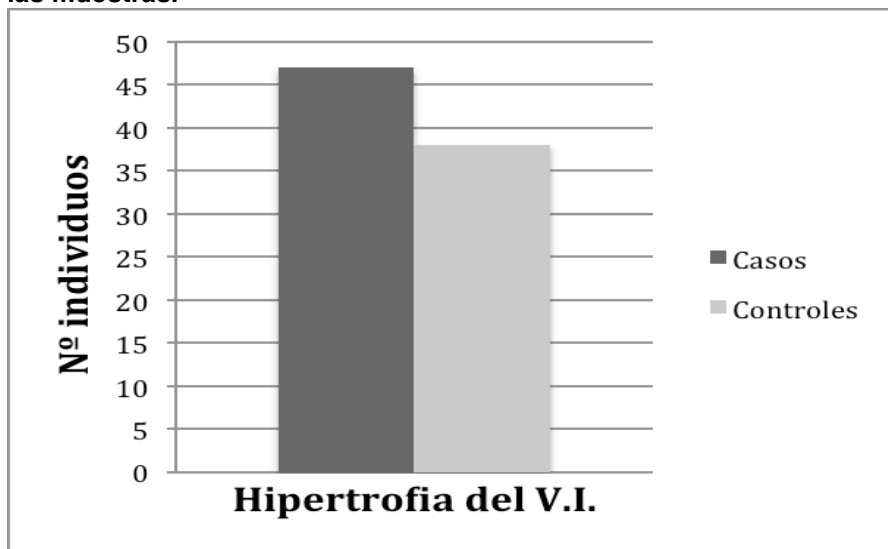
Figura 5: Distribución de la patología cardiovascular según las muestras.



Fuente: Elaboración propia.

Destaca por un lado la presentación de la hipertrofia del ventrículo izquierdo que aparece en el 94% de los fallecimientos del grupo casos (n=47 individuos), frente al 73,1% del grupo controles (n=38) (Fig.6).

Figura 6: Distribución de los casos de hipertrofia del ventrículo izquierdo según las muestras.

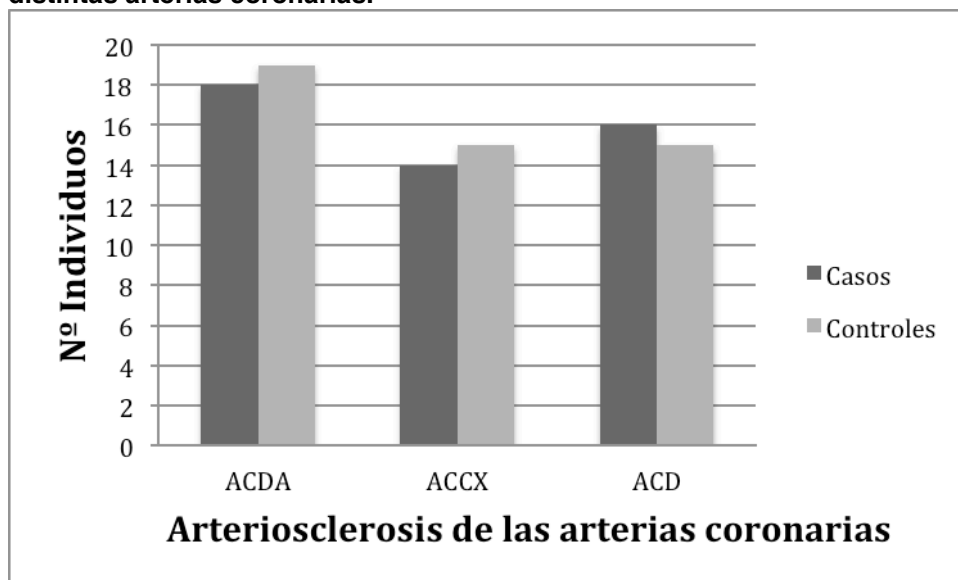


Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, la enfermedad arteriosclerótica de las arterias coronarias (concretamente aquellas que han podido participar en la

muerte del sujeto, es decir las que tienen una estenosis de la luz de las arterias de moderada a severa) aparece en el grupo de casos en un 36% (n=11 casos con arteriosclerosis coronaria moderada y n=7 casos con arteriosclerosis severa) en la descendente anterior (ACDA), en un 28% en la arteria circunfleja (ACCX) (n=10 casos con arteriosclerosis moderada y n=4 casos severa) y en un 32% en la arteria coronaria derecha (ACD) (n=14 casos con arteriosclerosis coronaria moderada y n=2 casos con arteriosclerosis coronaria severa). Mientras que en el grupo controles suponen niveles muy similares al grupo de casos, con una estenosis moderada a severa de la ACDA de un 36,5% (n=6 sujetos con arteriosclerosis moderada y n=13 severa), de la ACCX de un 28,9% (n=11 sujetos con arteriosclerosis moderada y n=4 con arteriosclerosis severa) y en la ACD de un 28,8% (n=6 sujetos con grado moderado y n=9 con grado severo de arteriosclerosis) (Fig.7).

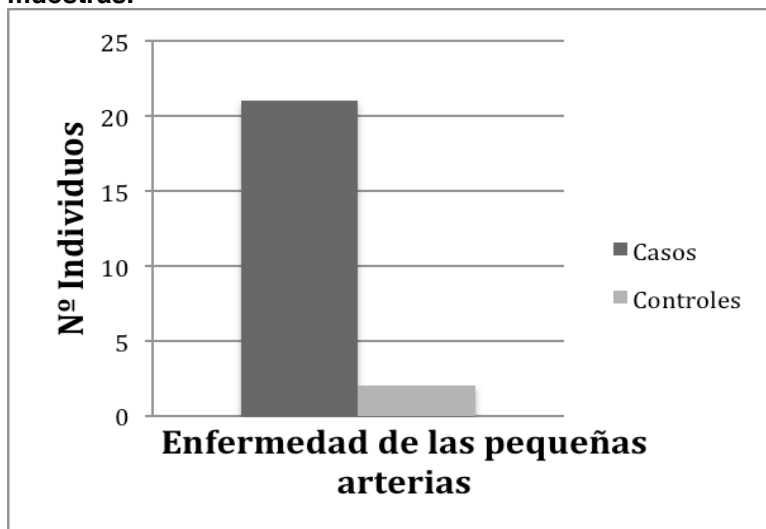
Figura 7: Distribución de la arteriosclerosis coronaria moderada-severa en las distintas arterias coronarias.



Fuente: Elaboración propia.

Otro de los cuadros patológicos seguidos sería la enfermedad de las pequeñas arterias se presenta en el grupo de casos en un 42% (n=21 individuos) frente al 3,8% (n=2 individuos) del grupo de controles (Fig.8).

Figura 8: Presencia de enfermedad de las pequeñas arterias en las distintas muestras.

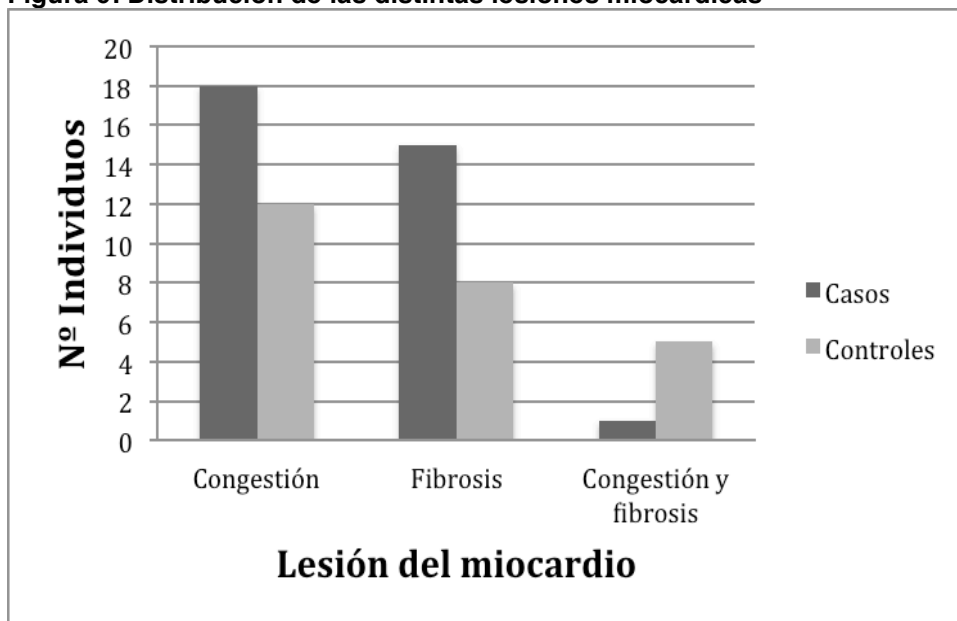


Fuente: Elaboración propia.

Las denominadas bandas de contracción se han descrito en un 2% de los sujetos del grupo de casos (n=1 sujeto) mientras que en el grupo de controles no aparecieron. Y el Disarray no se presentó en ninguno de los casos estudiados.

Las lesiones del miocardio, representadas como congestión y/o fibrosis del mismo, se describieron en un 68% de los sujetos del grupo de casos (n=18 con congestión, n=15 con fibrosis y n=1 con congestión y fibrosis miocárdica) y en un 48,07% del grupo de controles (n=12 cadáveres con congestión, n=8 con fibrosis y n=5 con ambas lesiones del miocardio) (Fig.9).

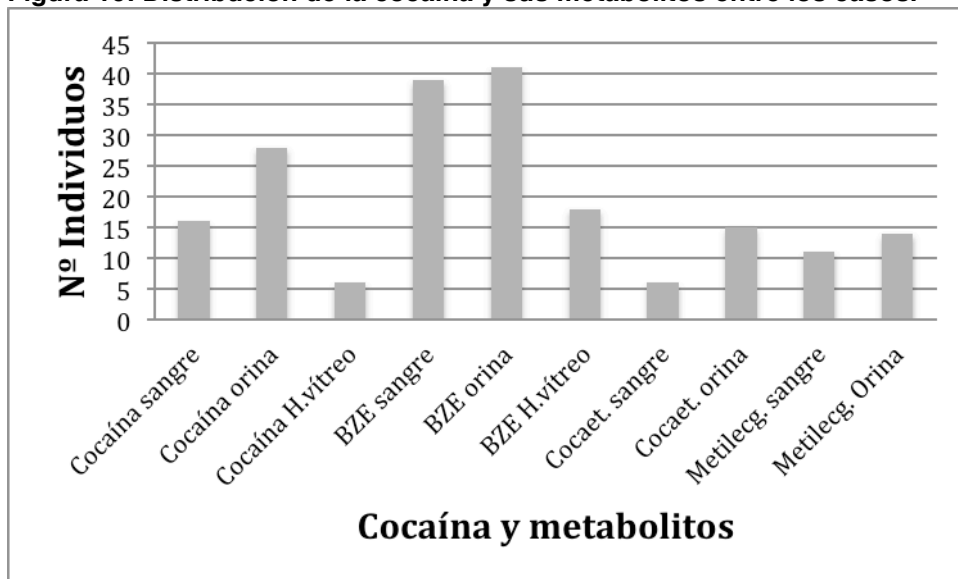
Figura 9: Distribución de las distintas lesiones miocárdicas



Fuente: Elaboración propia.

- Sustancias tóxicas consumidas: entre las sustancias descritas que han dado positivo en los estudios químico-toxicológicos realizados y por tanto consumidas por los sujetos de los distintos casos, evidentemente y como condición de inclusión o exclusión en los distintos grupos la presencia de cocaína entre el grupo casos fue del 100% (ya sea la propia cocaína: n=16 casos con positivos en sangre, n=28 en orina y n=6 en humor vítreo; o alguno de sus metabolitos: Benzoilecgonina en sangre (n=39), en orina (n=41) o en humor vítreo (n=18), Cocaetileno en sangre (n=6) o en orina (n=15) y Metilecgonina en sangre (n=11) y en orina (n=14)) y fue del 0% en el grupos de controles (Fig.10).

Figura 10: Distribución de la cocaína y sus metabolitos entre los casos.



Fuente: Elaboración propia.

La presencia de otras sustancias diferentes de la cocaína, fue de un 92% (n=46 cadáveres) en el grupo de casos, mientras que en el grupo de controles la presencia de otras sustancias psicotrópicas se describió en el 57,7% de los casos (n=30)(Fig.11).

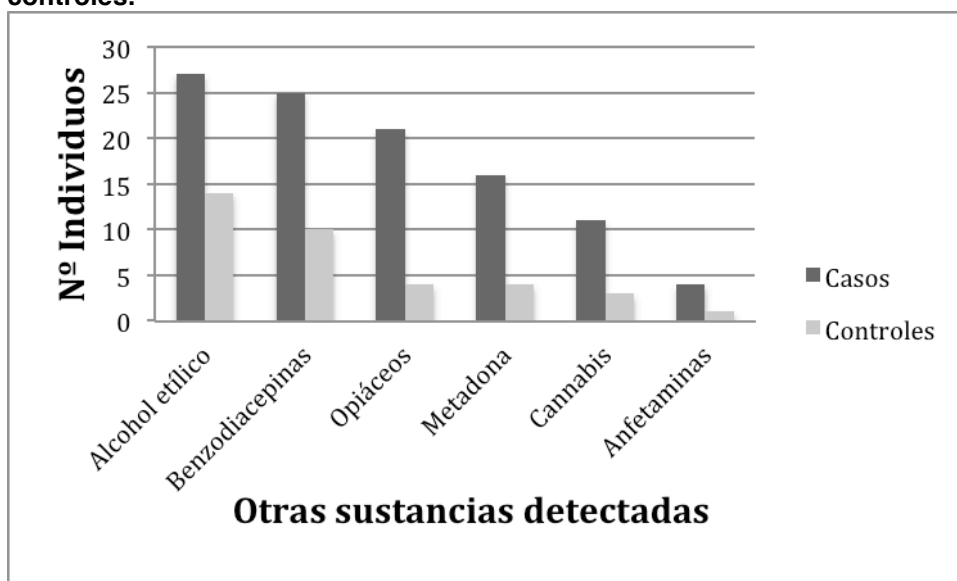
Figura 11: Presencia de otras sustancias además de la cocaína en los estudios químico-toxicológicos.



Fuente: Elaboración propia.

Entre la sustancia descubierta con mayor frecuencia en el grupo de los casos fue el alcohol etílico con un 54% (n=27 casos), las Benzodiacepinas con un 50% de los casos (n=25 casos) y los opiáceos en un 42% de los casos (n=21). Mientras que en el grupo de controles las más frecuentes fueron el alcohol etílico con un 26,9% (n=14) y las benzodiacepinas con un 19,2% (n=10) (Fig.12).

Figura 12: Distribución de las distintas sustancias descritas en los casos-controles.



Fuente: Elaboración propia.

2.- ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES:

-Relación entre IMC y patología cardiovascular: se trata de determinar que influencia ha tenido la existencia de sobrepeso-obesidad en el cadáver, sobre la patología cardiovascular. La obesidad es uno de los factores de riesgo que pueden desencadenar un cuadro de patología cardiovascular y llevar a la muerte súbita del sujeto joven. Así que hemos querido ver como ha repercutido sobre dicha patología la presencia de un IMC alto.

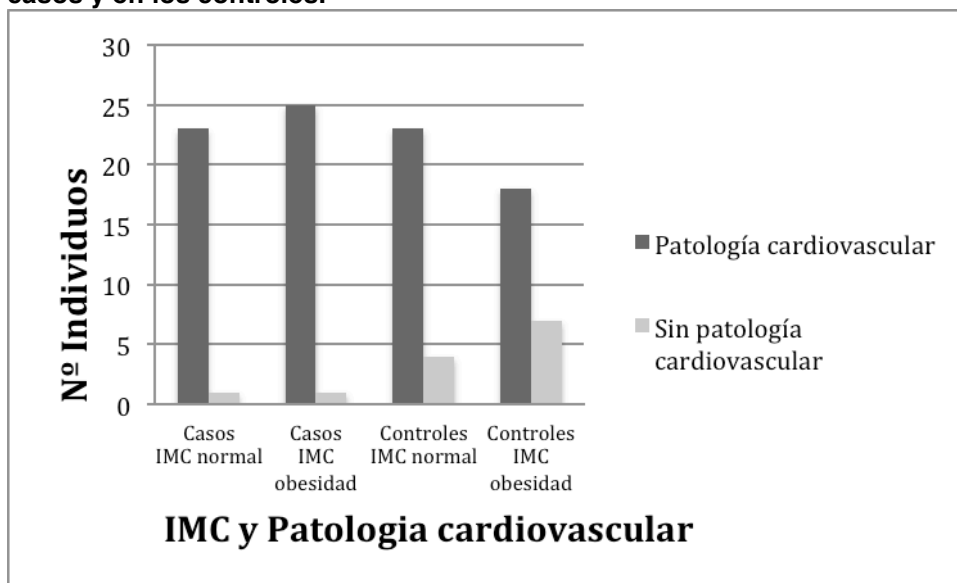
En el grupo de casos, vemos que el 50% (n=25) de los sujetos con patología cardiovascular, tenían un IMC por encima de 25 g/m²,

es decir tenían sobrepeso o eran obesos, sin embargo un 46% (n=23) de ellos tenían un IMC normal (es decir inferior a 25 g/m²) y presentaban así mismo patología cardiovascular.

En el grupo de controles vemos que un 34,61% (n=18) eran obesos y presentaban patología cardiovascular y sin embargo la frecuencia era mayor entre los que tenían un IMC normal y presentaban patología, en concreto un 44,23% (n=23) (Fig.13).

Además aplicando la Prueba de X² de Pearson, observamos que las diferencias entre tener o no un IMC elevado a la hora de presentar el paciente patología cardiovascular (p= 0´735 en el grupo de casos y p= 0,205 en el grupo de los controles) no eran estadísticamente significativas.

Figura 13: Relación entre la presencia de patología cardiovascular y el IMC en los casos y en los controles.



Fuente: Elaboración propia.

-Relación entre otros factores de riesgo y patología cardiovascular: la presencia de otros factores de riesgo además de la obesidad (como podrían ser la hipertensión arterial y la diabetes mellitus o cuadros de cardiopatías previas) podrían favorecer la presencia de un cuadro de

patología cardiovascular y muerte súbita, siendo esta la causa y no el consumo de cocaína. Para descartar esta repercusión, establecemos su interrelación y vemos su significación estadística. Entre los resultados obtenidos vemos que en el grupo casos habría un 12% (n=6) con antecedentes previos y en el grupo de controles serían el 17,30% (n=9). Estas cifras no presentan relación estadísticamente significativa (Prueba de X^2 de Pearson, $p= 0,4515$) (Fig.14).

Dado que el número de casos con antecedentes previos y patología cardiovascular son muy escasos, no se pueden establecer relaciones de significancia estadística entre las variables estudiadas.

Figura 14: Porcentaje de casos y controles con antecedentes previos de riesgo.



Fuente: Elaboración propia.

- Relación de la presentación de patología cardiovascular con el consumo de cocaína: En términos generales la presentación de la patología cardiovascular entre los consumidores de cocaína, grupo de casos, hemos visto que es mayor que entre los no consumidores, un 96% en los consumidores frente a un 78,85% en los no consumidores. Estos valores presentaban una relación

estadísticamente significativa (Prueba de X^2 de Pearson, $p= 0,009$). El riesgo de presentar patología cardiovascular tras consumir cocaína era 6,44 veces mayor que si no se consumía (OR= 6,4390) (Tabla 1).

Así mismo los casos de muerte súbita, también eran más frecuentes entre los consumidores (56%) que entre los no consumidores (25%) y su relación también era estadísticamente significativa (Prueba de X^2 de Pearson, $p= 0,001$). El riesgo de sufrir una muerte súbita es 3,82 veces mayor entre los consumidores que entre los no consumidores (OR= 3,8182) (Tabla 1).

Si tratamos de establecer una relación entre los cadáveres que presentando un cuadro de patología cardiovascular, fallecieron como consecuencia de una muerte súbita, vemos que son más frecuentes entre los casos (52%) que entre los controles (26%) con una relación estadísticamente significativa (Prueba de X^2 de Pearson, $p= 0,0058$) y con una probabilidad hasta 3,25 veces mayor de presentarse entre los consumidores que entre los no consumidores (OR= 3,250) (Tabla 1). Si nos centramos en cada uno de los cuadros patológicos estudiados, vemos como la hipertrofia del ventrículo izquierdo se presenta más frecuentemente en el grupo de los casos (94%) que en el de los controles (73,1%) siendo esta relación estadísticamente significativa (Prueba de X^2 de Pearson, $p= 0,004$). La probabilidad de presentar hipertrofia del ventrículo izquierdo es 5,77 veces mayor en los consumidores que en los no consumidores (OR= 5,7719) (Tabla 1).

En cuanto a la presentación de arteriosclerosis coronaria moderada o severa, hemos realizado un estudio en función de la

arteria afectada, así vemos que en la ACDA es prácticamente igual de frecuente la presentación de este cuadro arteriosclerótico entre los casos (36%) que entre los controles (36,5%), no siendo estos datos estadísticamente significativos (Prueba de X^2 de Pearson, $p=0,099$). El Odds ratio es inferior a 1 (OR= 0,9770), por lo que no se puede decir que exista mayor probabilidad de presentar arterosclerosis en esta arteria por consumir cocaína (Tabla 1).

En el caso de la ACCX, al igual que la anterior, la frecuencia de presentación de la arterosclerosis es similar, del 28% entre los casos y del 28,9% en los controles, no existiendo relación estadísticamente significativa entre ambas y con un Odds ratio inferior a 1 (OR= 0,9593) (Tabla 1).

Por último, en relación a la arteria coronaria derecha, si vemos una mayor incidencia de arteriosclerosis entre los consumidores (32%) que entre los no consumidores (28,8%), pero sin embargo en este caso no existe una relación estadísticamente significativa (Prueba de X^2 de Pearson, $p=0,7293$) y con una probabilidad de 1,16 veces más de presentarse en los casos que en los controles (OR= 1,1608) (Tabla 1).

Mucho más significativo es el caso de la enfermedad de los pequeños vasos, donde la frecuencia entre los consumidores es mucho más alta que entre los controles, 42% frente a 3,8%, con una relación estadísticamente significativa (Prueba de X^2 de Pearson, $p=0,0002$). El riesgo de presentar una alteración de las pequeñas arterias, sería 18,10 veces mayor entre los consumidores que entre los no consumidores (OR= 18,1034) (Tabla 1).

La presentación de necrosis en bandas de contracción, quedaría prácticamente descartada de los cálculos estadísticos debido al escaso número de casos que hemos encontrado en nuestra muestra (tan sólo en 1 individuo entre los casos).

Por último, la presentación de algún cuadro patológico en el miocardio (congestión, fibrosis o ambos) es más frecuente entre los consumidores que entre los no consumidores, 68% en los casos frente al 48,07% en los controles. Existiendo una diferencia estadísticamente significativa (Prueba de X^2 de Pearson, $p=0,0433$) con una probabilidad de presentar alguna patología miocárdica de hasta 2,3 veces mayor entre los consumidores que entre los no consumidores (OR= 2,2950) (Tabla 1).

Tabla 1: Estadística comparativa entre los distintos cuadros de patología cardiovascular

	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	Significancia estadística
Patología cardiovascular	6,4390	1,3487 a 30,7421	P = 0,0195
Muerte súbita	3,8182	1,6481 a 8,8455	P = 0,0018
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	5,7719	1,5446 a 21,5688	P = 0,0091
Arteriosclerosis de la A. Coronaria Descendente Anterior (ACDA)	0,9770	0,4357 a 2,1907	P = 0,9549
Arteriosclerosis de la A. Coronaria Circunfleja (ACCX)	0,9593	0,4056 a 2,2688	P = 0,9246
Arteriosclerosis de la A. Coronaria Derecha (ACD)	1,1608	0,4989 a 2,7007	P = 0,7293
Enfermedad de los pequeños vasos	18,1034	3,9560 a 82,8448	P = 0,0002
Patología del miocardio	2,2950	1,0254 a 5,1364	P = 0,0433
Patología cardiovascular y Muerte súbita	3,2500	1,4062 a 7,5113	P = 0,0058

Fuente: Elaboración propia.

3.- ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN MULTIVARIABLES:

Una vez realizados los estudios comparativos bivariantes, se procede a realizar un estudio multivariable en el que vamos a incluir todos los cuadros patológicos cardiovasculares analizados en el presente trabajo. Para ello aplicamos una regresión logística multivariable en el que comparamos los casos y controles de nuestro estudio con las variables de patología cardiovascular, muerte súbita, hipertrofia del ventrículo izquierdo, arteriosclerosis de las coronarias, enfermedad de las pequeñas arterias y la presencia de lesión del miocardio. Como se puede apreciar en la Tabla 2, todas las variables al cruzarse entre ellas pierden la significancia estadística, excepto la enfermedad de los pequeños vasos que sigue manteniendo una relación estadísticamente significativa (con una $p=0,002$).

Tabla 2: Análisis multivariable casos-controles

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.
Muerte Súbita	35,347	13993,981	0,000	1	0,998
Muerte Súbita y Patología cardiovascular	70,467	27987,962	0,000	1	0,998
Patología cardiovascular	-1,760	16848,767	0,000	1	1,000
Hipertrofia VI	-18,636	9696,176	0,000	1	0,998
Arteriosclerosis ACDA	-0,102	0,469	0,048	1	0,827
Arteriosclerosis ACCX	-0,037	0,447	0,007	1	0,934
Arteriosclerosis ACD	0,514	0,458	1,260	1	0,262
Enf. pequeños vasos	-2,579	0,836	9,507	1	0,002
Lesión miocardio	0,109	0,314	0,121	1	0,728
Constante	-50,197	31195,997	0,000	1	0,999

Fuente: Elaboración propia.

Si en este análisis multivariable comparamos exclusivamente los cuadros patológicos cardiovasculares, extrayendo los casos de muerte súbita o de patología cardiovascular en general, entre los que se incluirían el resto de categorías y por tanto se tendería a la reiteración de datos, igualmente se mantiene como único elemento patológico con una relación estadísticamente significativa la enfermedad de pequeños vasos ($p= 0,001$) (Tabla 3).

Tabla 3: Analisis multivariable casos-controles por cuadros patológicos

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.
Hipertrofia VI	-1,242	0,757	2,694	1	0,101
Arteriosclerosis ACDA	-0,221	0,439	0,254	1	0,614
Arteriosclerosis ACCX	-0,161	0,423	0,145	1	0,703
Arteriosclerosis ACD	0,567	0,436	1,696	1	0,193
Enfermedad pequeños vasos	-2,615	0,819	10,184	1	0,001
Lesión del miocardio	0,201	0,258	0,606	1	0,436
Constante	1,147	0,863	1,768	1	0,184

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

1.- METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:

En la valoración de la calidad metodológica de un estudio similar al que aquí se presenta, y según se recoge en las publicaciones de Schulz (Schulz et al, 1.995), de Burgos Rodríguez (Perea-Milla López, 1.998) y de Jüni (Jüni et al, 2.001), la validez de un estudio se basa en la reducción al mínimo de los posibles sesgos que se puedan presentar, y que estos autores dividen en:

1.1.- Sesgo de selección: afecta en la medida en que los sujetos participantes difieran de la población de la que proceden. Se evitaría mediante una asignación aleatoria de los casos incluidos en el estudio.

La asignación de un número prefijado de casos que debíamos incluir en cada grupo, junto con una serie de criterios previos tanto de inclusión como de exclusión, evitaba una posible manipulación a la hora de incluir o no a determinados sujetos en el estudio. Los casos se incluyeron en base a la positividad en las pruebas toxicológicas a la cocaína o algunos de sus metabolitos, mientras que los controles se incluyeron aquellos sujetos cuya autopsia se había realizado delante e inmediatamente detrás del caso incluido, siempre y cuando se hubieran recibido todos los resultados químico-toxicológicos e histopatológicos solicitados. Si no se contaba con estos datos, se pasaba al caso inmediatamente anterior o posterior. Siguiendo así una proporción 2:1 en el número de controles respecto de los casos.

De esta forma se puede considerar que con la aplicación de estas medidas de control, existe un riesgo de sesgo bajo en este apartado.

1.2.- Sesgo de confusión: es posible que una variable de confusión se distribuya desigualmente entre los "casos" y los "controles". En muchas ocasiones se intenta reducir este sesgo mediante el apareamiento de individuos, así para cada "caso" se asigna un "control" que sea semejante en cuanto a las distintas variables a estudiar (edad, sexo,...). En nuestro estudio hemos intentado reducir este sesgo mediante la inclusión en el grupo de "controles" de individuos que estén en el mismo rango de edades que los incluidos en el grupo "casos", para así evitar la influencia de determinados factores de riesgo que se pueden presentar en otras edades (el hecho de que personas mayores presenten mayor índice de hipertensión arterial o diabetes mellitus que puedan acarrear una mayor frecuencia de cardiopatía y por tanto, pueda influenciar los resultados finales al modificar la participación o no de la cocaína en dichos cuadros patológicos cardiovasculares).

Por tanto podemos decir que el riesgo de sesgo en este apartado se puede considerar como bajo.

1.3.- Sesgo de realización: la recogida de datos de los diferentes individuos incluidos en el estudio debe de realizarse de forma exhaustiva, sin posibilidad de ocultar datos. Para ello nuestro estudio contaba con un formulario cerrado y prefijado antes del inicio de la recogida de datos, no viéndose influenciada su recogida por aspectos externos que pudieran originar ningún sesgo.

Sin embargo, durante la recogida del epígrafe antecedentes toxicológicos/consumidor crónico, surge la imposibilidad de determinar si un sujeto es o no consumidor crónico de cocaína, dado que no consta en el protocolo de levantamiento de cadáver realizado

previamente a la autopsia, no consta historia clínica del servicio público sanitario, ni se pudo comprobar en el registro de pacientes atendidos en el sistema público de la red de centros de desintoxicación, por lo que se ha recogido en el estudio estadístico realizado como “desconocido” en el apartado de consumidor crónico. Sin embargo, estos sujetos han sido introducidos en el grupo de casos ya que tras la realización de la autopsia se han obtenido resultados en las investigaciones químico-toxicológicas positivos a cocaína o a alguno de sus metabolitos, lo que viene a decir que el sujeto al menos momentos antes del fallecimiento consumió cocaína.

En concreto hablamos de 13 casos (lo que supone un 26% del total del grupo de casos y un 8´66% del total de los individuos incluidos en el estudio). Por tanto no podemos asegurar en estos casos que la presencia de la patología cardiovascular que presentan ni la muerte súbita, en el caso de que se haya producido (en concreto ocurrió en 5 de los 13 casos, es decir en menos de la mitad de los mismos) sea consecuencia de un consumo continuado de cocaína, pero no podemos descartar que se haya producido como consecuencia de un consumo puntual de la misma.

Así que, si bien en este caso se ha producido un sesgo, su influencia en el estudio deberá de tenerse en cuenta para su reproducción posterior, aunque su repercusión puede considerarse como baja.

1.4.- Sesgo de evaluación: el personal encargado de la evaluación de los resultados deberá de permanecer ciego acerca de lo que están estudiando, para evitar su influencia sobre el resultado final de dicho estudio.

En nuestro caso los estudios químico-toxicológico e histopatológico, fueron realizados por el personal del Instituto de Toxicología y Ciencias Forenses de Sevilla, que en ningún caso conocían del estudio que se estaba realizando y que sus determinaciones se utilizaron en el caso judicial que se estaba investigando como consecuencia de una muerte violenta o sospechosa de criminalidad, pero en ningún caso tuvieron conocimiento del uso para la investigación presente que se iba a hacer de dichos resultados.

Por tanto con la aplicación de estas medidas de control, existe un riesgo de sesgo bajo en este apartado.

1.5.- Sesgo de notificación: En los resultados del presente estudio se presentan todos los datos obtenidos, tanto aquellos que resultan estadísticamente significativos, como aquellos en los que no se encontraban diferencias estadísticamente significativas, tal y como estaba planteado en los objetivos del estudio. También se han incluido una comparativa de las variables iniciales para determinar la repercusión de cada uno de los factores sobre el resultado final. El riesgo de sesgo en este apartado por tanto debe de considerarse como bajo.

1.6.- Sesgo de deserción o de desgaste: viene a recoger el número de abandonos del estudio durante el curso del mismo. En el presente estudio no se han producido pérdidas durante la evaluación de los casos, ya que al ser un estudio retrospectivo, todos estaban cerrados y cumplían los criterios de inclusión, por lo que se mantuvieron desde el principio al final. El riesgo de sesgo en este caso también se puede considerar como bajo.

2.- CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA:

La muestra está formada por un grupo de individuos con edades comprendidas entre los 21 y los 57 años, es decir en general se trata de un grupo de sujetos que fallecen a una edad joven, con una edad media de 38,34 años entre el grupo de casos y de 40,03 años en el grupo de los controles. Con una mediana en el grupo de casos de 39 años y en el grupo controles de 41,5 años. Vemos además que dominan en el grupo de casos aquellos sujetos de edades intermedias, es decir aquellos con edades comprendidas entre los 30 y los 47 años (suponen un 58% (n=29) de los individuos) mientras que en el grupo controles, predominan aquellos sujetos fallecidos en los grupos de edades extremas, es decir aquellos fallecidos entre 21 y 29 años y los fallecidos entre los 48 y los 57 años, que supondrían un total de 61,54% (n=32) del total (Fig.2).

En cuanto a la distribución por sexo vemos que hay un mayor número de varones que de mujeres en ambos grupos, quedando un total de 6 mujeres en el grupo de casos y de 11 mujeres en el grupo de controles (Fig.1), siendo la distribución por edad y sexo similar a la general, ya que frecuencia de mujeres fallecidas en ambos grupos era mayor a mayor edad (en el grupo de los casos suponían 4 mujeres de las 6 en total y en el grupo de controles suponían 7 de las 11 recogidas).

Uno de los principales factores de riesgo de presentar patología cardiovascular es la presencia de obesidad en el sujeto, para ello hemos calculado el IMC de los sujetos evaluados en la presente tesis y vemos como el peso medio del grupo de casos fue

de 71,99 kg con una talla media de 168,45 cm y un IMC medio de 25,188 kg/m². Esto nos ha llevado a ver que en el grupo de casos habría una mayoría de individuos que a su muerte presentaban un IMC normal, un 48% de sujetos, frente a un 16% de ellos que presentaron obesidad. Frente a esto vemos que en el grupo de controles, los individuos con una IMC normal fueron el 51,9% frente al 32,7% de obesos (Fig.3).

Si establecemos la relación entre la presencia de obesidad como factor de riesgo de patología cardiovascular vemos que en el grupo de los casos el 46% de los sujetos con un IMC normal van a presentar patología cardiovascular y el 50% de los sujetos asociaban obesidad y patología cardiovascular. En el grupo de controles, el 34,61% presentaba obesidad y patología cardiovascular frente al 44,23% que presentaban patología cardiovascular con un IMC normal. Estableciendo las relaciones de ambas variables veamos como la Prueba de la χ^2 de Pearson mostraba que no existía significancia estadística. Por tanto podemos decir que la obesidad no ha repercutido en la presentación de la patología cardiovascular ni de la muerte del grupo de casos (que son los consumidores de cocaína) ya que las relaciones establecidas entre ambas variables presentan una p mayor de 0,05, por lo que no se puede considerar que exista una relación estadísticamente significativa.

En cuanto a otros factores de riesgo de presentar patología cardiovascular, como serían la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o las dislipemias, tampoco existiría una significancia estadística ($p= 0,4515$) entre su presentación o no en el grupo de casos o de controles, por lo que también podríamos concluir que no

existe una mayor repercusión de estos factores de riesgo, en el grupo de consumidores de cocaína que en el de no consumidores (Fig.14).

En cuanto a la valoración de la presentación de la patología cardiovascular, según la bibliografía consultada en el presente estudio, hemos visto que todas estas publicaciones describen la presencia de los distintos cuadros patológicos, sin embargo en muy pocos de los artículos hemos visto qué porcentaje de estos cuadros patológicos se presentan y menos aún que cuadros se asocian con mayor frecuencia a muerte súbita. En concreto en Oehmichen et al, 1.990 se hace referencia a la presentación de la necrosis en banda de contracción en un 80% de las autopsias realizadas en casos de muerte por anoxia miocárdica y que pueden ser más elevada su frecuencia de presentación entre consumidores de cocaína. O en Keller y Lemberg, 2.003 se hace referencia a como la frecuencia de presentación del infarto agudo de miocardio se puede presentar hasta en 24 veces más elevada entre los consumidores de cocaína que entre los no consumidores. Aunque posteriormente Pilgrim et al, 2.013, han demostrado que dicha frecuencia de presentación de la patología cardiovascular no se asocia a dosis de consumo o a edad de consumidores.

En distintas series publicadas se ha visto que existe una variabilidad entre la presentación o no de lesiones arterioscleróticas en las arterias coronarias, que puede ir desde el 0% hasta el 50% según los textos consultados. Sin embargo como recoge Karch, 2.009, no existe un registro de casos de infarto agudo de miocardio

asociado al consumo de cocaína ni estudios sistemáticos de angiografías de coronarias en consumidores de cocaína.

Por todo ello es por lo que realizamos un estudio epidemiológico de la patología cardiovascular presente en nuestra población. En cuanto a la presencia o no de cualquier cuadro de patología cardiovascular en el momento de producirse la muerte hemos visto que se puede presentar en el grupo de casos (es decir en el de los consumidores de cocaína), hasta en un 96% de los individuos, mientras que en el grupo de los controles tan sólo aparecerían en un 78,85% de los mismos. Como vemos es más frecuente que se presenten cuadros patológicos cardiovasculares entre los consumidores que entre los no consumidores, estos porcentajes presentan una relación entre ellos estadísticamente significativas, además se puede establecer que el riesgo de presentar un cuadro cardiovascular es 6,44 veces mayor entre los que consumen que entre los no consumidores (Fig.5).

Además los individuos en los que se presenta una muerte súbita son más frecuentes entre los casos que entre los controles (un 56% frente a un 25% respectivamente), siendo esta relación estadísticamente significativa y estableciéndose el riesgo de presentar dicho cuadro de muerte súbita mayor entre los consumidores que entre los no consumidores hasta en 3,82 veces (Fig.4).

Estos resultados entrarían dentro de lo esperado, recogido en las distintas publicaciones, pero aquí confirmamos dichos datos mediante la presentación de las cifras de afectación de nuestros grupos. Además si intentamos relacionar aquellos sujetos fallecidos

por muerte súbita y que presentaban un cuadro de alteración cardiovascular estructural, vemos que son también más frecuentes entre los casos (52%) que entre los controles (26%) siendo esta relación estadísticamente significativa y con una probabilidad mayor entre los consumidores de presentar muerte súbita y patología cardiovascular de hasta 3,25 veces (Tabla 1).

Entre los diferentes cuadros patológicos cardiovasculares analizados, se ha encontrado que la hipertrofia del ventrículo izquierdo es mayor entre el grupo de consumidores con un 94% de presentación frente al 73,1% que se presentan en los controles, estableciéndose entre ellos una relación estadísticamente significativa, y con un riesgo mayor de presentarse entre los casos que entre los controles de 5,77 veces. Quedaría descartado el origen genético de estos cuadros de hipertrofia del ventrículo izquierdo, dado que no han aparecido en los estudios histopatológicos ningún caso de disarray de las fibras musculares miocárdicas (Fig.6).

Sin embargo no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de arterosclerosis coronaria moderada-severa entre los consumidores de cocaína y entre los no consumidores. Así vemos que las frecuencias de presentación de la arterosclerosis son muy parecidas en la ACDA y en la ACX, siendo un poco mayor en la ACD entre los consumidores. Además en las dos primeras el Odds ratio es inferior a 1, por lo que el riesgo de presentarse no está relacionado con el consumo o no de cocaína. En la tercera de las arterias es ligeramente superior a 1. Esto iría en contra de lo recogido en la mayoría de las publicaciones consultadas que abogan por una

aceleración en la formación de arteriosclerosis de la arterias coronarias como consecuencia del consumo prolongado de cocaína (Fig.7).

Sin embargo la afectación de las pequeñas arterias coronarias, las ramas distales, si sufren una alteración grave entre los consumidores y se puede establecer una relación estadísticamente significativa entre la presentación de la alteración de estos pequeños vasos y el consumo de cocaína, que va a ser del 42% frente al 3,8% que lo presentan los no consumidores. El riesgo de presentar este cuadro es hasta 18,10 veces mayor entre consumidores que entre no consumidores, lo que nos indicaría que una de las principales causa de la muerte podría estar relacionado con esta afectación de la microvasculatura coronaria (Fig.8).

Por el contrario, otro fenómeno asociado frecuentemente con el consumo de cocaína, como es la necrosis en banda de contracción, que también se puede presentar en cualquier cuadro de anoxia miocárdica, en nuestro estudio apenas aparece, en concreto tan sólo en 1 caso entre los consumidores por lo que no se puede establecer una relación estadística entre los grupos casos/controles.

Como se ha recogido en la bibliografía consultada el infarto de miocardio se puede presentar hasta 24 veces más frecuentemente entre consumidores de cocaína que en no consumidores, nuestros resultados son similares a estas publicaciones ya que nuestro Odds ratio se acerca a 2,3 veces mayor, la presentación de algún cuadro patológico miocárdico (ya sea congestión, fibrosis o ambas), entre consumidores que entre los no consumidores. Entre los consumidores se alcanzaron cifras de hasta un 68% de presentación

de estos cuadros mientras que en los no consumidores aparecieron en un 48,07% de los individuos (Fig.9).

Como hemos visto anteriormente al cruzar todos estos datos de cuadros patológicos cardiovasculares entre sí, dentro de los grupos casos controles, se ha podido comprobar que la única afectación que mantiene la relación estadísticamente significativa sería la enfermedad de los pequeños vasos (Tablas 2 y 3). Es decir que aunque es posible que se presenten con mayor riesgo dentro del grupo de consumidores de cocaína, con una mayor frecuencia situaciones clínicas de hipertrofia del ventrículo izquierdo o lesiones patológicas del miocardio, son las lesiones de la microvasculatura coronaria la que predominantemente se van a presentar tras un consumo reiterado de cocaína. Posiblemente sea la primera afectación cardiaca que se produzca con el consumo, pero que sin embargo, se ha relacionado con situaciones de muerte súbita y por lo tanto debería de ser nuestra prioridad en el diagnóstico de futuros casos de consumidores de cocaína.

3.- COMPARATIVA CON ESTUDIOS PREVIOS:(Rajab et al, 2.008. Karch, 2.009. Lucena et al, 2.010. Pilgrim et al, 2.013)

Como hemos mencionado anteriormente, durante la búsqueda bibliográfica realizada en la preparación de la presente tesis doctoral, sólo hemos encontrado 3 artículos en los que se ha realizado un estudio sobre consumidores de cocaína muertos y autopsiados, son los estudios realizados en el Instituto de Medicina Legal de Sevilla (Lucena et al, 2.010), En el Victoria Institute of Forensic Medicine de Victoria, Australia (Pilgrim et al, 2.013) y en Wimbledon, Londres

(Rajab et al, 2.008). Además queremos establecer la comparativa de nuestro estudio con lo recogido en el manual de Karch sobre patología de las drogas de abuso (Karch, 2.009).

La primera diferencia que encontramos es que en todos ellos la muestra es inferior a la utilizada en nuestra tesis, ya que la primera de ellas, la de Lucena, utiliza 21 sujetos consumidores de cocaína y como control utiliza el examen de 10 corazones en los que la muerte se ha producido como consecuencia de otra causa distinta al consumo de cocaína. En el estudio de Pilgrim se han recogido 49 casos, de los que tan sólo se ha completado el estudio necrópsico en 43 individuos sin que existiese grupo de control y en el estudio de Rajab se tomaron 28 casos de fallecimientos con resultados positivos a cocaína de los que tan sólo se ha completado la autopsia en el 61% de estos y sin que exista grupo de control. Frente a esto, en nuestro estudio hemos recogido 50 casos de fallecimientos entre consumidores de cocaína, todos ellos con la autopsia completa y un grupo de control de 52 individuos.

En cuanto a la edad de los distintos estudios vemos como el rango de edades de los fallecidos es muy parecida, entre los 21 años los más jóvenes y los 57 los mayores, destacando como diferente el estudio de Pilgrim donde destacan sujetos más jóvenes, hasta de 16 años, y sujetos muy mayores, hasta 70 años de edad. Sin embargo la edad media en todos ellos es muy parecida, fluctuando entre los 30 años del estudio de Pilgrim y los 38 años de nuestro estudio. Es decir, que en primer lugar, vemos como la muerte por consumo de cocaína generalmente se produce en sujetos muy jóvenes.

En todos los estudios destaca como la mayoría de los fallecidos son varones, variando entre el 100% descrito por Lucena al 73,47% recogido por Pilgrim.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares que se pueden asociar a la muerte súbita, vemos como Pilgrim o Rajab no los tiene en cuenta en sus estudios, mientras que Lucena los describe en el 28,5% de los casos y en nuestro estudio tan sólo aparecen en un 12% de los casos.

La obesidad, que nosotros hemos querido extraer de los factores de riesgo cardiovasculares para estudiar de forma independiente, se presenta en nuestro estudio en un 52% mientras que el otro estudio que lo recoge, el de Lucena, se presenta con cifras muy similares, en el 52,3% de los casos. Los otros dos estudios no recogen este dato.

En relación a la causa de la muerte recogida por los médicosforenses que han realizado la autopsia vemos como la mayoría de ellos coincide en que la causa de la muerte es de origen cardiovascular o como muerte súbita de origen cardiaca o como consecuencia del consumo de tóxicos. Así vemos que en el estudio de Lucena estas causas de muerte suponen el 61,9% de los casos estudiados, en el caso de la investigación de Pilgrim se recogen en el 55,10% de los casos y en nuestro estudio suponen el 56% de los casos. Rajab no recoge la causa de la muerte entre sus casos.

En cuanto a la presencia o no de patología cardiovascular en el estudio necrópsico de los fallecidos, vemos que si existen grandes diferencias entre lo encontrado por los distintos investigadores, así Lucena y Pilgrim recogen datos de menor incidencia, el 47,61% y el

31% respectivamente, frente a datos de mayor incidencia en Rajab (85%) o en nuestro estudio (96%). Karch recoge en su manual que la cocaína indiscutiblemente produce enfermedad cardiovascular, siendo la manifestación más obvia de este hecho la presentación de un cuadro de muerte súbita, sin embargo no existen datos exactos sobre la incidencia de dicha patología cardiovascular entre los consumidores. Por tanto estos estudios aquí presentados, así como los datos recogidos en nuestra tesis aportarían una primera visión sobre como afectaría la cocaína al aparato cardiovascular, aunque de forma diferente según los datos consultados puede variar desde un 30% hasta un 96% de los casos.

Si nos centramos en cada uno de los cuadros estudiados en nuestra tesis, destacamos en primer lugar la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Karch dice que la hipertrofia del ventrículo izquierdo, con el consiguiente aumento de peso del corazón, es la consecuencia más obvia tras el consumo de cocaína, con un aumento del riesgo de muerte súbita, además habla de niveles de hipertrofia infradiagnosticados entre los consumidores de cocaína vivos, bien porque el aumento es relativamente pequeño, o bien porque en los sujetos que presentan cierto grado de obesidad o sobrepeso, los datos electrocardiográficos que determinarían la hipertrofia del ventrículo cardiaco quedarían atenuados. Sin embargo no presenta datos de la incidencia de este cuadro. En los estudios analizados en la presente tesis vemos como Pilgrim recoge un 22,45% de casos con hipertrofia del ventrículo izquierdo, Rajab un 46% y Lucena un 57%. Sin embargo en nuestro estudio la hipertrofia del ventrículo izquierdo, bien por un aumento del grosor del miocardio de dicho

ventrículo por encima de 1´5 cm o bien por un aumento del peso cardiaco por encima del peso esperado según el IMC, suponen un 96% de los casos. La gran repercusión de este dato podría llevarnos a establecer a esta como una de las causas de la muerte súbita entre los consumidores de cocaína.

Como hemos visto a lo largo de la investigación, esta hipertrofia podría ser secundaria a obesidad o a hipertensión arterial, sin embargo la relación que podría existir entre ambos factores con la hipertrofia del ventrículo izquierdo no presenta significancia estadística, es decir que podríamos descartar estos factores de riesgo como causa de la hipertrofia. Además no se ha descrito ningún caso de disarray o de desorganización estructural de las fibras musculares miocárdicas, por lo que se puede descartar también el origen genético o hereditario de la hipertrofia cardiaca.

Esta sería una de las principales causas por tanto, de muerte súbita entre los consumidores de cocaína de nuestro entorno y el control de dichos consumidores debería de ir dirigido a vigilar la presentación de este cuadro patológico para prevenir esta muerte súbita.

Otro de los cuadros patológicos investigados ha sido la arteriosclerosis coronaria de las arterias coronarias epicárdicas. En todos los textos consultados y recogidos en la bibliografía de la presente tesis, se asegura, dándolo por hecho, que la cocaína es un factor aterogénico. Es decir que el consumo reiterado de cocaína provoca una aceleración del proceso de formación de la arteriosclerosis coronaria, por lo que llevaría a situaciones de estenosis de las mismas, con déficit en el aporte de oxígeno al

miocardio y con la consiguiente hipoxia, anoxia e incluso isquemia miocárdica, origen de los cuadros de infarto agudo de miocardio que se asociaban al consumo de cocaína.

Karch recoge en su manual que la cocaína es aterogénica. Este hecho, según refiere el autor, se hizo evidente casi al mismo tiempo que se iniciaron las investigaciones sobre las repercusiones de la cocaína en el corazón. Dressler afirma que más del 60% de los pacientes con muerte súbita asociada al consumo de cocaína presentaban una arteriosclerosis coronaria moderada a severa y que la edad media de estos fallecidos era de 47 años (Dressler et al, 1.990). Incluso en otros estudios sobre diferentes grupos de autopsias se han detectado cifras más elevadas de arteriosclerosis entre los fallecidos (Virmani, 1.991).

Sin embargo en las publicaciones que estamos comparando con nuestros estudios, vemos como la incidencia de una arteriosclerosis coronaria moderada o severa, es decir de un cuadro que se asocia generalmente con hipoxia miocárdica, varía desde el 12.25% que recoge Pilgrim en su estudio hasta el 29% de Rajab o el 42,9% de Lucena, en ninguno de ellos se especifica que ramas de la arteria coronaria se verían afectadas. Lucena habla que entre sus controles el 10% de ellos presentan una arteriosclerosis coronaria moderada.

En nuestro estudio este estrechamiento varía desde el 36% de la ACDA, el 32% de la ACD al 28% de la ACCX, sin embargo los niveles de arteriosclerosis encontrada entre los controles son muy parecidos, no existiendo una relación estadísticamente significativa entre ambos datos. Es decir que la arteriosclerosis presente entre los

consumidores de cocaína no varía significativamente con la que se presentaría entre los no consumidores, si no que los niveles podrían considerarse muy similares. Por tanto no existiría riesgo o relación entre el consumo de cocaína y una mayor arteriosclerosis coronaria.

Por el contrario la presencia de la enfermedad de las pequeñas arterias intramiocárdicas o enfermedad de los pequeños vasos, sólo se recogen en el estudio de Lucena (Pilgrim y Rajab no recogen la situación de los pequeños vasos), con una incidencia del 42,9% de los casos, frente a 3 controles. En nuestro estudio este cuadro se va a presentar en un 42% de los consumidores (cifras muy parecidas a las del otro estudio) y entre los controles o no consumidores tan sólo se presenta en un 3,8% de los mismos. En este caso existe una relación entre ambos estadísticamente significativa, con un riesgo de presentar esta enfermedad hasta 18 veces más entre los consumidores que entre los no consumidores.

Este cuadro patológico, podría ser el responsable también de la muerte súbita del consumidor de cocaína, ya que si afecta a determinadas zonas cardíacas, como el aparato de conducción miocárdica. El estrechamiento de la luz de estos pequeños vasos puede conducir a una hipoxia en el nodo auriculo-ventricular o con menos frecuencia en el nodo sinusal, con la consiguiente producción de un cuadro de arritmia que podría llevar a la muerte del sujeto. En muchas ocasiones la hipertrofia de la musculatura del miocardio puede asociar el aumento del grosor de la pared muscular de la microvasculatura por activación de los mismos factores estimuladores (generalmente los mediadores del sistema de la calmodulina CaMKII). Además cada vez que el individuo consume

cocaína, se produce una taquicardia con un aumento de la presión en la contracción del miocardio y una vasoconstricción de los pequeños vasos. Este mecanismo reiteradamente hace que aumente la potencia muscular en primer lugar y posteriormente se produce un aumento del volumen muscular necesario para dar respuesta a este aumento de presión. Además la vasoconstricción reiterada de los pequeños vasos que provoca el consumo reiterado de cocaína, hace que se estimule el crecimiento de la capa media de la microvasculatura, provocando también un engrosamiento de la pared de las mismas, primero por hiperplasia de la musculatura de esta pared y posteriormente por hipertrofia reactiva de las células musculares lisas de la capa media arteriolar. Esta lesión suele evolucionar a una necrosis de grupos celulares que se reemplazarían por fibroblastos y una lisis de la capa media de algunas arteriolas con áreas de fibrosis y esclerosis de la pared de las mismas.

El desarrollo de la arteriosclerosis de las coronarias suele iniciarse en las arteriolas intramiocárdicas de menor tamaño, progresando posteriormente a las de mayor tamaño y a las coronarias epicárdicas. Por lo tanto no es extraño encontrar alteraciones de la microvasculatura coronaria sin que se aprecien lesiones en los troncos arteriales coronarios principales incluso produciéndose la muerte súbita del sujeto sin lesión arteriosclerótica coronaria (Turhan et al, 2.007. Salguero et al, 2.015).

Como vemos, es fácil encontrar en los casos de muerte súbita asociada al consumo de cocaína cuadros de hipertrofia del ventrículo izquierdo asociados o no a lesiones en la microvasculatura

coronaria, por lo que nuestros esfuerzos diagnósticos y preventivos deberían de ir hacia la detección de algunos de estos dos cuadros entre los consumidores de cocaína vivos, para evitar el desenlace fatal y precoz.

Estos diagnósticos se alcanzarían mediante la realización de un electrocardiograma o una ecocardiografía para la detección de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, preferiblemente la segunda prueba, dado que la primera si hay una obesidad extrema del paciente o un aumento mínimo de las paredes ventriculares no se van a detectar. Por otro lado la detección de la lesión de la microvasculatura del miocardio se realizaría mediante la determinación de la reserva del flujo coronario, que sería el ratio entre el flujo sanguíneo en las arterias coronarias epicárdicas y la resistencia que presentan las pequeñas arterias intramiocárdicas, es decir, la diferencia entre el flujo sanguíneo necesario para irrigar todo el miocardio y el que está disponible en el interior de dichas arterias.

Además de la presencia de estas alteraciones de la musculatura de las capas media arteriolas y las proliferaciones fibrolipídicas de depósito presentes en la íntima de dichos vasos, que de por sí originarían una estenosis de la luz ad las mismas, habría que tener en cuenta que la cocaína, por estimulación adrenérgica, van a originar una vasoconstricción que aumentaría aún más la estenosis de la luz microvascular, con lo que el proceso isquémico se agravaría al disminuir todavía más el aporte de oxígeno a los miocardiocitos dependientes de estos vasos.

Esta necrosis miocárdica tiene su reflejo en muchas ocasiones en lesiones del miocardiocito, con desestructuración de estos y con

zonas de fibrosis microfocales, conocidas como zonas de necrosis en bandas de contracción, estas lesiones se han asociado comúnmente a los casos de muerte súbita asociadas al consumo de cocaína, aunque también se han observado en otros casos de muerte súbita por isquemia miocárdica, por lo que no son específicas del consumo de cocaína. Karch destaca en su libro que estas lesiones se han descrito hasta en un 80% de casos de muerte por isquemia miocárdica y en aquellos casos en los que se asocia el consumo de un estimulante, como la cocaína, estos porcentajes pueden ser aún mayores. Se tratarían por tanto de zonas de reparación fibrosa microfocal del miocardio. En los recientes estudios comparados en la presente tesis vemos como Lucena no describe ningún caso de necrosis en banda de contracción entre sus autopsias, Pilgrim describe tan sólo 1 caso de las 49 autopsias practicadas y Rajab recoge que el 4% de sus 28 autopsias. En nuestro estudio hemos detectado tan sólo 1 caso entre los consumidores de cocaína y no se han presentado en ningún caso entre los no consumidores. Al existir tan escaso número de resultados positivos a este cuadro, no se pudieron establecer relaciones entre variables y si la presencia o no de esta patología era estadísticamente significativa, ni el riesgo de presentación de la misma tras el consumo de cocaína.

Por tanto y dado los resultados de estos cuatro estudios, habría que replantearse la presentación o no de las necrosis en banda de contracción entre los consumidores de cocaína, ya de por sí considerada como una lesión no específica.

Otras lesiones del miocardio que se pueden presentar asociados a muerte tras consumo de cocaína podría ser la presencia de congestión miocárdica, fibrosis del miocardio o ambas lesiones conjuntamente. Estas manifestaciones se van a presentar como consecuencia de espasmos coronarios, arterosclerosis coronaria, enfermedad de la microvasculatura, arritmias cardiacas, vasculitis coronarias, etc. Por tanto es bastante frecuente asociar dicha patología miocárdica al consumo de cocaína, pero desafortunadamente existen pocos registros publicados donde se recoja la relación entre ambos, y entre las publicadas se indica que estas lesiones se podrían presentar entre un 0% a un 50% de los casos. En las publicaciones que estamos revisando en esta tesis vemos como Lucena y Rajab inciden en la presentación de la lesión miocárdica en un 38,1% y un 21% respectivamente, mientras que Pilgrim tan sólo la aprecia en un 4% de sus casos. En nuestro estudio la presencia de congestión y/o fibrosis miocárdica se presenta en un 68% de los consumidores de cocaína, frente a un 48% de los no consumidores, siendo por tanto más frecuente a edades tempranas como las que estamos estudiando la presencia de este daño miocárdico entre los consumidores que entre los no consumidores, siendo esta relación estadísticamente significativa.

La miocarditis, generalmente eosinofílica, asociada al consumo de cocaína, descrita en los libros y en las distintas publicaciones consultadas, puede presentarse como consecuencia de una hipersensibilidad a la cocaína a nivel miocárdico, pero en muchas ocasiones es inespecífica y asintomática en vida, siendo un hallazgo casual durante la realización de una biopsia cardiaca o durante la

autopsia. En nuestro estudio no se ha presentado en ningún caso, mientras que Lucena recoge 1 caso, Pilgrim 2 casos y Rajab lo describe en 3 casos.

Otras lesiones cardiovasculares que se pueden asociar al consumo de cocaína y así están descritas, serían las lesiones valvulares, el espasmo coronario, las lesiones coronarias no ateromatosas, las lesiones de la aorta o de otros vasos periféricos. Estos cuadros son poco frecuentes, no se han recogido en ninguna de las publicaciones consultadas y no han aparecido en nuestro estudio.

La principal lesión que podría asociarse a un cuadro de muerte súbita tras el consumo de cocaína, independientemente de la dosis, e incluso tras el primer consumo o un consumo aislado serían los cuadros arrítmicos. Estos se producirían fundamentalmente como consecuencia de la toxicidad catecolaminérgica y a la participación del gen hERG, encargado de la funcionalidad de las bombas de sodio y potasio y de los canales de calcio celulares. El principal cuadro arrítmico que se va a presentar va a ser la alteración del espacio QT, sobre todo la dispersión que se produce a lo largo del trazado electrocardiográfico de dicho espacio. Esto ocurre como consecuencia del aumento del tiempo de despolarización que se produce ante el aumento de grosor de la pared del miocardio y por tanto, el impulso eléctrico tarda más tiempo en atravesarla. Esta alteración provoca una mayor probabilidad de ocurrir una arritmia tipo Torsades de Pointes, que es una forma letal de taquicardia ventricular.

Esta situación se puede producir como decimos incluso en un primer consumo de cocaína y si sólo se presenta como el trastorno arrítmico, no va a presentar manifestación morfológica sobre el corazón, por lo que es muy difícil de detectar en las autopsias realizadas, o incluso de apreciar en las exploraciones complementarias que se puedan realizar a los consumidores, por tanto no se han recogido en nuestro estudio. Si es más común que estas arritmias se produzcan sobre manifestaciones estructurales existentes en el corazón del consumidor crónico de cocaína, lo que nos explicaría porqué un sujeto, consumidor, con un daño cardiaco relativo, ante una dosis no presenta ninguna alteración y ante otra dosis puede acabar en muerte súbita. Es por esto por lo que consideramos fundamental la detección de toda aquella manifestación morfológica que puedan presentar los consumidores de cocaína (arterosclerosis coronaria, enfermedad de las pequeñas arterias, lesiones miocárdicas, hipertrofia cardiaca,...) para así poder prevenir cuadros arrítmico letales que pueden acabar con la vida del sujeto.

Otras de las comparaciones que hemos conseguido realizar en nuestros estudios es la participación de otras sustancias en los consumidores de cocaína. Estos sujetos habitualmente son policonsumidores, es decir, no suelen ser consumidores exclusivos de cocaína, si no que asocian otras sustancias, de hecho en nuestro estudio el 92% de los fallecidos consumidores de cocaína, habrían consumido otra sustancia, principalmente alcohol etílico (54% de los casos) aunque también son frecuentes los consumos combinados de cocaína con las benzodiacepinas (50% de los casos), como vemos

se trata de la combinación de un estimulante, la cocaína, con un depresor central, el alcohol etílico o las benzodiacepinas.

En el estudio de Lucena, coincidimos con que la principal sustancia consumida conjuntamente con la cocaína es el alcohol etílico (64%) y la morfina en un 14,3% de los casos. Pilgrim por su parte detecta como más frecuente la presencia de opiáceos (46,94%) y de alcohol etílico en segundo lugar (34,7% de los casos). Rajab por su parte no ha realizado estudio de otras sustancias consumidas conjuntamente con la cocaína entre sus fallecidos.

4.- APLICACIÓN PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS:

La aplicación práctica de los resultados de nuestro estudio se debería de orientar a la evaluación de los sujetos consumidores de cocaína que acudan a cualquier centro médico y que aleguen este consumo entre sus antecedentes personales o sea detectado por el personal sanitario.

Principalmente estaríamos hablando de aquellos sujetos que acuden a centros de tratamiento y desintoxicación alegando ser consumidores de cocaína o aquellos individuos jóvenes que acuden a los servicios de urgencias clínicas con cuadros de patología cardiovascular y que entre sus antecedentes se detecte el consumo de cocaína.

Ante el riesgo de muerte súbita entre sujetos jóvenes consumidores de cocaína deberían de practicarse una serie de pruebas complementarias, en algunos casos básicas como un electrocardiograma, en el que se puede detectar de forma casi rutinaria la presencia de un cuadro de hipertrofia del ventrículo

izquierdo, que como hemos visto a lo largo de la presente tesis doctoral, puede llevar aparejado un alto riesgo de muerte súbita en dicho sujeto.

Otra de las pruebas complementarias que se pueden realizar, sería una ecocardiografía. Esta es una prueba inocua, ya que no provoca daño ni radiación su uso y además es una prueba sencilla que se puede realizar en unos minutos. Con ella se va a confirmar la presencia o no de un cuadro de hipertrofia del ventrículo izquierdo, incluso en aquellos casos de falsos negativos en el estudio electrocardiográfico (si el sujeto es muy obeso o si la hipertrofia es de pequeño tamaño).

A la hora de estudiar la arteriosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas podemos utilizar una técnica invasiva como puede ser la angiografía coronaria o coronariografía, mediante la introducción de un catéter en la arteria femoral o radial y progresando hasta el árbol coronario donde se introduce un medio de contraste. Otra técnica no invasiva que se podría utilizar sería la tomografía axial computerizada del corazón (cardioTAC), donde se localizarían las placas ateroscleróticas y la estenosis que estas provocan. Incluso algunos con programas informáticos de reconstrucción de modelos de flujo que podrían incluso medir la reserva de flujo coronario. Como hemos visto a lo largo del desarrollo de esta tesis la arteriosclerosis coronaria no es la lesión más frecuente ni la que mayor morbi-mortalidad produce (Kim et al, 2.014).

La lesión de la microvasculatura coronaria sería la principal causante de esta mayor morbi-mortalidad del consumidor de

cocaína, sin embargo no existe una prueba estandarizada en la que se pueda evaluar de forma rutinaria estas lesiones. Se están utilizando técnicas no invasivas como la resonancia magnética de perfusión (Mirelis et al, 2.015) o la tomografía con emisión de positrones (PET) con y sin vasodilatación, para llevar a cabo el flujo de reserva coronario, como índice de medición de la afectación de la pequeñas arteriolas coronarias (Ricalde-Alcocer et al, 2.012. López-Palop et al, 2.102). Otras técnicas invasivas para el estudio del flujo de reserva coronaria serían la medición mediante catéter de presión con vasodilatación máxima o la ecografía intracoronaria (IVUS), aunque estas técnicas se utilizarían sobre todo para el estudio de lesiones en troncos principales no siendo posible el estudio microvascular (Matsumura et al, 2.013. López-Palop et al, 2.013).

Todas estas técnicas, en muchos casos, se encuentran en periodo de desarrollo de las mismas y por lo tanto no se encuentran estandarizadas en los servicios de cardiología o hemodinámica de nuestros hospitales (excepto el IVUS o el estudio de la reserva coronaria mediante catéter de presión con vasodilatación máxima que sí se están utilizando en algunos centros hospitalarios), por lo que no se pueden solicitar de forma rutinaria para el estudio de las lesiones de las pequeñas arterias coronarias en los consumidores de cocaína, no quedándonos ningún instrumento para su evaluación de la microvasculatura coronaria.

La única salida que nos quedaría en un paciente consumidor de cocaína, que presenta dolor precordial o cualquier otro síntoma de daño cardiaco y que ante las exploraciones rutinarias no presenta hipertrofia del ventrículo izquierdo ni lesiones arteroscleróticas de las

arterias coronarias epicárdicas, es sospechar que dicho cuadro patológico viene provocado por una lesión de los pequeños vasos coronarios, es decir que alcanzaríamos el diagnóstico por exclusión, administrándole el tratamiento correspondiente, que en estos casos serían antiagregantes plaquetarios (del tipo del ácido acetilsalicílico) y vasodilatadores (como los calcio antagonistas o los nitratos).

5.- INVESTIGACIONES FUTURAS:

El futuro se presenta alentador debido al enorme desarrollo de las pruebas complementarias anteriormente descritas (PET, Resonancia magnética de perfusión o el PET-TAC) que puedan darnos el diagnóstico definitivo de la lesión que presenta el sujeto consumidor de cocaína.

Además deberemos realizar estudios de investigación en los que se sometan a consumidores crónicos de cocaína a estas pruebas complementarias, para llegar a valorar definitivamente que repercusión van a tener cada una de las lesiones descritas en el presente trabajo sobre el riesgo de presentar cuadros de muerte súbita.

Indudablemente la detección de estos cuadros van a llevar a poder salvar la vida de los consumidores de cocaína jóvenes que se encuentran en riesgo de muerte súbita, no sólo durante su consumo si no incluso después de haber abandonado el mismo.

El otro reto que se nos presenta a la hora de plantear futuras intervenciones e investigaciones sería el estudio de las arritmias que se van a originar como consecuencia del consumo de cocaína. Indudablemente este es uno de los principales cuadros patológicos

mortales que se asocian al consumo de esta sustancia tóxica y sin embargo no podemos detectarla, ni determinar su presentación en los momentos antemortem, por lo que no podemos evaluar la repercusión que este cuadro va a tener. El objetivo sería detectar en aquellos sujetos con consumo reciente que tipo de arritmias han desarrollado, si presentan una base patomorfológica previa al desarrollo de dicha arritmia y por último determinar el componente genético que se puede asociar al desarrollo de estas arritmias, principalmente pensando en cuadros de canalopatías que se activen con el consumo de cocaína.

CONCLUSIONES

El consumo de cocaína tradicionalmente se ha asociado a patología cardiovascular y a muerte súbita entre sujetos jóvenes. De una forma más específica, el presente estudio nos permite concluir que:

1.- La muerte asociada al consumo de cocaína es más frecuente entre varones jóvenes, con edades comprendidas entre los 21 y los 57 años, con una edad media de fallecimiento de 38 años.

2.- Los fallecidos como consecuencia del consumo de cocaína suelen presentar un elevado índice de patología cardiovascular y de muerte súbita, en una proporción superior a una población control con similares características sociodemográficas y epidemiológicas.

3.- La mayoría de los consumidores de cocaína, asocian en un elevado número el consumo de otras sustancias tóxicas, principalmente alcohol etílico y benzodiacepinas.

4.- Los principales cuadros patológicos asociados al consumo de cocaína son la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la lesión del miocardio y la enfermedad de los pequeños vasos coronarios y todas estas se asocian a situaciones de muerte súbita.

5.- La patología de los pequeños vasos coronarios va a ser el cuadro patológico que se va a presentar con mayor frecuencia en sujetos consumidores de cocaína, incluso en aquellos con arterias coronarias epicárdicas normales y en los que se ha producido la muerte del sujeto.

6.- Como conclusión definitiva, la detección de cuadros patológicos cardiovasculares mediante la realización de estudios complementarios cardiológicos (electrocardiograma, ecocardiograma, Cardio-TAC, cardio-RMN) pueden disminuir la morbi-mortalidad de los consumidores de cocaína jóvenes que quieran someterse a tratamiento de desintoxicación-deshabitación de dicha sustancia.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbate A, Bussani R, Amin MS, Vetrovec GW, Baldi A. Acute myocardial infarction and heart failure: role of apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2.006; 38(11): 1834-1840.
- Antzelevich C. Cardiac repolarization. The long and short of it. *Europace.* 2.005; 7(Suppl 2): 3-9.
- Baez H, Castro MM, Kintz P, Cirimele V, Camargo C, Thomas C. Drugs in prehistory: chemical analysis of ancient human hair. *Forensic Sci Int.* 2.000; 108(3): 173-179.
- Balbanova S, Parchse F, Pirsig W. First identification of drugs in Egyptian mummies. *Naturwissenschaften.* 1.992; 79:358.
- Baselt RC, Yoshikawa DM, Chang JY. Passive inhalation of cocaine. *Clin Chem.* 1.991; 37(12): 2160-2161.
- Benjamin F, Guillaume AJ, Chao LP, Jean GP. Vaginal smuggling of illicit drug: a case requiring obstetric forceps for removal of the drug container. *Am J Obstet Gynecol.* 1.994; 171(5): 1385-1387.
- Bishop AH, Samady H. Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography. *Am Heart J.* 2.004; 147(5): 792-802.
- Blaho K, Logan B, Winbery S, Park L, Schwilke E. Blood cocaine and metabolite concentrations, clinical findings and outcome of patients presenting to an ED. *Am J Emerg Med* 2.000; 18(5): 593-598.
- Boville Luca de Tena B. La guerra de la cocaina. *Temas de debate.* Ed. Debate. Madrid. 2.000.
- Brickner ME, Willard JE, Eichhorn EJ, Black H, Grayburn PA.

Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. *Circulation*. 1.991; 84(3): 1130-1135.

– Brinkmann B. Harmonization of medico-legal autopsy rules. Committee of Ministers. Council of Europe. *Int J Legal Med*. 1.999; 113: 1-14.

– Brogan WC 3º, Lange RA, Glamann DB, Hillis LD. Recurrent coronary vasoconstriction caused by intranasal cocaine: posible role for metabolites. *Ann Intern Med*. 1.992; 116(7): 556-561.

– Bromley L, Hayward A. Cocaine absorption from the nasal mucosa. *Anaesthesia*. 1.988; 43(5): 356-358.

– Buchanan D, Tooze JA, Shaw S, Kinzly M, Heimer R, Singer M. Demographic, HIV risk behavior and health status characteristics of "crack" cocaine injectors compared to other injection drug users in three New England cities. *Drug Alcohol Depend*. 2.006; 81(3): 221-229.

– Perea-Milla López E. Diseños de investigación epidemiológica y sus aplicaciones en clínica. En: *Metodología de investigación y escritura científica clínica*. Escuela Andaluza de Salud Pública. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Ed: Burgos Rodriguez R. 3ª ed; 1.998. Parte I-F: 95-102.

– Caballero L. Neurobiología y etiopatogenia de la adicción a la cocaína. En: *Adicción a cocaína: Neurobiología, clínica, diagnóstico y tratamiento*. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2.005. Capítulo 4: 31-43.

– Chiveh C, Kopin J. Centrally mediated release of cocaine by endogenous epinephrine and norepinephrine from the sympathoadrenal medullary system of unanesthetised rats. *J*

Pharmacol Exp Ther. 1.978; 205: 148-154.

- Código Penal 1995. Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal, Título XVII, Capítulo III. De los delitos contra la salud pública, artículo 359.
- Cognard E, Bouchounet S, Staub C. Validation of a gas chromatography ion trap tandem mass spectrometry for simultaneous analyse of cocaine and its metabolites in saliva. J Pharm Biomed Anal. 2.006; 41(3): 925-934.
- Cone EJ, Sampson-Cone AH, Darwin WD, Huestis MA, Oyler JM. Urine testing for cocaine abuse: metabolic and excretion patterns following different routes of administration ad methods for detection of false-negative results. J Anal Toxicol. 2.003; 27(7): 386-401.
- Conlee RK, Barnett DW, Kelly KP, Han DH. Effects of cocaine, excercise and restin conditions on plasma corticosterone catecholamine concentrations in the rat. Metabolism. 1.991; 40(10): 1043-1047.
- Coskum KO, Coskum ST, El Arousi M, Parsa MA, Beinert B, Körtke H, et al. Acute myocardial infarction in a young adult: a case report and literature review. Asaio J. 2.006; 52(5): 605-607.
- Cruz OA; Patrinely JR, Reina GS, King JW. Urine drug screening for cocaine after lacrimal surgery. Am J Ophthalmol. 1.991; 111(6): 703-705.
- Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. Addiction. 2.006; 101(12): 1771-1777.
- De Simone G. Concentric or eccentric hypertrophy: how

clinically relevant is the difference. *Hypertens Res.* 2.004; 43: 714-715.

– Diaz Ruiz S. Síndrome de body packer con resultado de muerte. A propósito de un caso. *Cuad Med Forense.* 2.008; 14(51): 47-54.

– Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. *Am J Cardiol.* 1.990; 65(5): 303-308.

– Duer WC, Spitz DJ, McFarland S. Relationships between concentrations of cocaine and its hydrolyzates in peripheral blood, heart blood, vitreous humor and urine. *J Forensic Sci.* 2.006; 51(2): 421-425.

– Dungan S, Bogema S, Schwartz RW, Lappas NT. Stability of drugs of abuse in urine samples stored at -20 degrees centigrades. *J Anal Toxicol.* 1.994; 18(7): 391-396.

– EDADES 2.011-2.012. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2.013. Acceso 18-Noviembre-2.014, disponible en: www.pnsd.msc.es/categoria2/observa/pdf/EDADES2011.pdf.

– Eisenberg MJ, Jue J, Mendelson J, Jones RT, Schiller NB. Left ventricular morphologic features and function in nonhospitalized cocaine users: a quantitative two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J.* 1.995; 129(5): 941-946.

– El Meyar AA. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary spasm in teenagers and young adults. *J Postgrad Med.* 2.006; 52(1): 51-56.

- EMCDDA. Informe Europeo sobre Drogas, tendencias y novedades. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. 2.014. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_ES_TD_AT14001ESN.pdf.
- EMCDDA. Informe Europeo Sobre Drogas, tendencias y novedades 2015. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_239505_ES_TD_AT15001ESN.pdf.
- ESTUDES 2.012-2.013. Encuesta estatal sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias 2.012/2.013 en España. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2.014. Acceso: 18-Noviembre-2.014, disponible en: www.pnsd.msc.es/categoria2/observa/pdf/PresentESTUDES2012_2013.pdf.
- Eyrler FD, Behnke M, Wobie K, Garvan CW, Tebbett I. Relative ability of biologic specimens and interviews to detect prenatal cocaine use. Neurotoxicol Teratol. 2.005; 27(4): 677-687.
- Ferko AP, Barbieri EJ, DiGregorio GJ, Ruch EK. The accumulation and disappearance of cocaine and benzoylecgonine in rat hair following prolonged administration of cocaine. Life Sci. 1.992; 51(23): 1823-1832.
- Foltin RW, Fischman MW. Smoked and intravenous cocaine in humans: acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. J Pharmacol Exp Ther. 1.991; 257(1): 247-261.

- Foltin RW, Haney M. Intranasal cocaine in humans: acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *Pharmacol Biochem Behav.* 2.004; 78: 93-101.
- Foltin RW, Fischman MW, Pedroso JJ, Pearlson GD. Repeated intranasal cocaine administration: lack of tolerance to pressor effects. *Drug Alcohol Depend* 1.988; 22(3): 169-177.
- Fandiño AS, Toennes SW, Kauert GF. Studies on hydrolytic and oxidative metabolic pathways of anhydroecgonine methyl ester (methylecgonidine) using microsomal preparations from rat organs. *Chem Res Toxicol.* 2.002; 15(12): 1543-1548.
- Freire Castroseiros E, Penas Lado M, Castro Beiras A. Cocaína y corazón. *Rev.Esp.Cardiol.*1.998; 51: 369-401.
- Furukawa T, Kurokawa J. Potassium channel remodeling in cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2.006; 41(5): 753-761.
- Gueverra A. The pre-columbian mind. A study into the aberrant nature of sexual drives, drugs affecting behavior and the attitude towards life and death with a survey of psychotherapy in pre-columbian America. Seminar Press London. 1.971.
- Gowda RM, Sacchi TJ, Khan IA. Clinical perspectives of the primary spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol.* 2.005; 105(3): 334-336.
- Guo J, Gang H, Zhang S. Molecular determinations of cocaine block of hERG potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2.006; 317(2): 865-874.
- Hearn WL, Flynn DD, Hilme GW, Rose S, Cofino JC, Mantero-Atienza E, et al. Cocaethylene: a unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. *J Neurochem.* 1.991;

56(2): 698-701.

- Henning RJ, Cuevas J. Cocaine activates calcium/calmodulin Kinasa II and cause cardiomyocyte hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2.006; 48(1): 802-813.
- Henning RJ, Li Y. Cocaine produces cardiac hypertrophy by protein kinase C dependent mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2.003; 8(2): 149-160.
- Henning RJ, Silva J, Reddy V, Kamat S, Morgan MB, Li YX, Chiou S. Cocaine increases beta-myosin heavy-chain protein expression in cardiac myocytes. *J Cardiovas Pharmacol Ther.* 2.000; 5(4): 313-322.
- Hergan K, Kofler K, Oser W. Drug smuggling by body packing: what radiologists should know about it. *Eur Radiol.* 2.004; 14(4): 736-742.
- Hoegerman GS, Lewis CE, Flack J, Raczynski JM, Caveny J, Gardin JM. Lack of association of recreational cocaine and alcohol use with left ventricular mass in young adults. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *J Am Coll Cardiol.* 1.995; 25(4): 895-900.
- Homestedt B, Lindgren JE, et al. Cocaine in blood of coca chewers. *J Ethnopharmacol* 1.979; 1(1): 69-78.
- Hudson R. Structure and function of the heart. *Cardiovasc Pathology.* Vol 1. Londres: Edward Arnold; 1.965.
- Huestis MA, Darwin WD, Shimomura E, Lalani SA, Trinidad DV, Jenkins AJ, et al. Cocaine and metabolites urinary excretion after controlled smoked administration. *J Anal Toxicol.* 2.007; 31: 462-468.

- Indicador mortalidad por Reacción aguda a sustancias psicoactivas. 1.983-2.009. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2.009. Acceso 18-Noviembre-2.014, disponible en: www.pnsd.msc.es/categoria2/observa/pdf/IndicadorMortalidad1983_2009.pdf.
- Indicador admisiones a tratamiento por consumo de sustancias psicoactivas. 1.991-2.009. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2.009. Acceso 18-Noviembre-2.014, disponible en: www.pnsd.msc.es/categoria2/observa/pdf/Tratamiento1991_2009.pdf.
- Jatlow P. Cocaine: analysis, pharmacokinetics and metabolic disposition. Yale J Biol Med. 1.998; 61(2): 105-113.
- Jeffcoat AR, Perez-Reyes M, Hill JM, Sadler BM, Cook CE. Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting) or smoking. Drug Metab Dispos 1.989;17(2):153-159.
- Jenkins AJ, Llosa T, Montoya I, Cone EJ. Identification and quantitation of alkaloids in coca tea. Forensic Sci Int. 1.996; 77(3): 179-189.
- Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ. 2.001; 323:42.
- Kacinko SL, Barnes AJ, Schwilke EW, Cone EJ, Moolchan ET, Huestis MA. Disposition of cocaine and its metabolites in human sweat after controlled cocaine administration. Clin Chem. 2.005; 51(11): 2085-2094.

- Kalivas PW, McFarland K. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine- seeking behavior. *Psychopharmacology (Beh)*. 2.003; 168: 44-56.
- Kang YJ: Cardiac hypertrophy: a risk factor for QT-prolongation and cardiac sudden death. *Toxicol Pathol*. 2.006; 34(1): 58-66.
- Karch SB, Billingham ME. Morphologic effects of defibrillation: a preliminary report. *Crit Care Med*. 1.984; 12(10): 920-921.
- Karch SB, Billingham ME. Miocardial contractions bands revisited. *Hum Pathol*. 1.986; 17(1): 9-13.
- Karch SB, Stephens B, Ho CH. Relating cocaine blood concentrations to toxicity an autopsy study of 99 cases. *J Forensic Sci*. 1.998; 43(1): 41-45.
- Karch SB, Stephens B, Ho CH. Methamphetamine-related death in San Francisco: demographic, pathologic and toxicologic profiles. *J Forensic Sci*. 1.999; 44(2): 359-368.
- Karch SB. A brief history of cocaine. Taylor and Francis ed. Boca Raton (Florida). 2.005. 2nd. Ed.
- Karch SB. Cocaine. En: *Pathology of drug abuse*. Karch SB. CRC Press. 4ªed. 2.009: 1-207.
- Kato K, Hillsgrove M, Weinhold L, Gorelick DA, Darwin WD, Cone EJ. Cocaine and metabolite excretion in saliva under stimulated and nonstimulated condintions. *J Anal Toxicol*. 1.993; 17(6): 338-341.
- Keller KB, Lemberg L. The cocaine abused heart. *Am J Crit Care*. 2.003; 125: 562-566.
- Kelly RC, Mieczkowski T, Sweeney SA, Bourland JA. Hair analysis for drugs of abuse. Hair color and race differentials or

systematic differences in drug preferences? *Forensic Sci Int.* 2.000; 107 (1-3): 63-86.

– Kelly RF, Sompalli V, Sattar P, Khankari K. Increased TIMI frames counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm. *Clin Cardiol.* 2.003; 26(7): 319-322.

– Kidwell DA, Smith FP. Susceptibility of Pharmcheck drugs of abuse patch to environmental contamination. *Forensic Sci Int.* 2.001; 116(2-3): 89-106.

– Kidwell DA, Lee EH, DeLauder SF. Evidence for bias in hair testing and procedures to correct bias. *Forensic Sci Int.* 2.000; 107(1-3): 39-61.

– Kim KH, Doh JH, Koo BK, Min JK, Erglis A, Yang HM, Park KW, Lee HY, Kang HJ, Kim YJ, Lee SY, Kim HS. A novel noninvasive technology for treatment planning using virtual coronary senting and computed tomography-denied computed fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2.014; 7(1): 72-78.

– Kirchhof P, Fabritz L, Kilic A, Begrow F, Breithardt G, Kuhn M. Ventricular arrhythmias, increased cardiac calmodulin kinase II expression and altered repolarization kinetics in ANP receptor deficient mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2.004; 36(5): 691-700.

– Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, Ilstrup DM, Edwards WD. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (maturity): a quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc.* 1.988; 63(2): 137-146.

– Klein C, Balash Y, Pollak L, Hiss J, Rabey MJ. Body packer:

cocaine intoxication, causing death, masked by contaminant administration of major tranquilizers. *Eur J Neurol.* 2.000; 7(5): 555-558.

– Klingmann A, Skopp G, Aderjan R. Analysis of cocaine, benzoylecgonine, ecgonine methylester and ecgonine by high-pressure liquid chromatography- API mass spectrometry and application to a short-term degradation study of cocaine in plasma. *J Anal Toxicol.* 2.001; 25(6): 425-430.

– Knuepfer MM. Cardiovascular disorders asociated with cocaine use: myths and truths. *Pharmacol Ther.* 2.003; 97: 181-222.

– Kong XQ, Wang LX, Kong DG. Cardiac lymphatic interruption is a mayor cause for allograft failure after cardiac transplantation. *Lymphat Res Biol.* 2.007; 5(1): 45-47.

– Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Enfermedades ambientales y nutricionales. En: *Patología estructural y funcional*. Editores: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Elsevier. 8ª ed. 2.010: 417-418.

– Kumor K, Sherer M, Thompson L, Cone E, Mahaffey J, Jaffe JH. Lack of cardiovascular tolerance during intravenous cocaine infusions in human volunteers. *Life Sci.* 1.988; 42(21): 2063-2071.

– Laffey JG, Nehingan P, Ormonde G. Prolonged perioperative myocardial ischemia in a young male: due to topical intranasal cocaine? *J Clin Anesth.* 1.999; 11(5): 419-424.

– Lafontant PJ, Field LJ. The cardiomyocyte cell cycle. *Novartis Found Symp.* 2.006; 274: 196-207. Discussion 208-13, 272-276.

– Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *New Engl J Med.* 2.001; 345: 351-358.

- Lange RA, Theorore E, Cigarroa JE, Hillis LD. Woodward award cardiovascular complications of cocaine abuse. Transactions of the American Clinical and Chimatological association. 2.004; vol. 115.
- Levisky JA, Bomerman DL, Jenkins WW, Karch SB. Drug deposition in adipose tissue and skin: evidence for an alternative source of positive sweat patch tests. Forensic Sci Int. 2.000; 110(1): 35-46.
- Lewis RJ, Johnson RD, Angier MK, Ritter RM. Determination of cocaine, its metabolites, pyrolysis products and ethanol adducts in postmorten fluids and tissues using Zymark automated solid-phase extraction and gas chromatography-mass espectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2.004; 806(2): 141-150.
- Lips FJ, O'Reilly J, Close D, Beaumont GD, Clapham M. The effects of formulation and addiction of adrenaline to cocaine for haemostasis in intranasal surgery. Anesth Intensive Care. 1.987; 15(2): 141-146.
- Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. Cocaína: Aspectos farmacológicos. Adicciones 2.002; 14(1): 57-64.
- Logan BK, Peterson KL. The origin and significance of ecgonine methylester in blood samples. J Anal Toxicol. 1.994; 18(2): 124-125.
- Long H, Greller H, Mercurio-Zappala M, Nelson LS, Hoffman RS. Medicinal use of cocaine: a shifting paradigm over 25 years. Laryngoscope. 2.004; 114(9): 1625-1629.
- López-Palop R, Carrillo P, Agudo P, Frutos A, Cordero A,

López-Aranda MA, Ramos D. Correlación entre ecografía intracoronaria y reserva fraccional de flujo en lesiones coronarias largas. Un estudio de ecocardiografía intracoronaria tridimensional. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(9): 707-714.

– López- Palop R, Carrillo P, Torres F, Lozano I, Frutos A, Avanzas P, Cordero A, Rondon J. Resultados del empleo de la reserva fraccional del flujo en la valoración de lesiones no causales en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(2): 164-170.

– Lozano Arias B, Sánchez Alcolea S, Sánchez Montes J, Dorado Fernández E. Transporte intestinal de cocaína: 2 casos de body packer. *Bol Gal Med Legal Forense.* 2009; 16: 13-18.

– Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, et al. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain. *Eur Heart J.* 2010; 31(3): 318-329.

– Madrazo Z, Silvio-Estaba L, Secanella L, García-Barrasa A, Aranda H, Golda T, et al. Body packer: revisión y experiencia en un hospital de referencia. *Cir Esp.* 2007; 82(3): 139-145.

– Mahlakaarto J, Ruskoaho H, Huttunen P, MacDonald E, Pasanen M. Norcocaine is a potent modulator of haemodynamic responses, plasma catecholamines and cardiac hormone release in conscious rats. *Toxicology.* 1998; 128(2): 101-111.

– Maloney B, Barbato L, Ihm B, Nipper H, Cox R. The qualitative determination of trace amounts of cocaine obtained through casual contact. *Microgram.* 1994; 27(6): 185-187.

– Maraj S, Figueredo VM, Lynn Morris D. Cocaine and the heart. *Clin Cardiol.* 2010; 33(5):264-269.

- Marco A, Laliga A. Los síndromes de los body-packers y de los body-stuffers. Actitudes éticas y clínico-terapéuticas ante los transportadores corporales de drogas ilegales. *Enf Emerg.* 2.002; 4(2): 70-74.
- Marzoa Rivas R, Ferrer Castro V, Crespo Leiro MR, Crespo Leiro MG. Cocaína y enfermedad cardiovascular En: Monografía patología orgánica en adicciones. Pereiro C. *Revista Adicciones.* 2.006; 18(Supl.1).
- Matsumura K, Gevorgyan R, Suh WM, Tobis J. TCT-641 comparisson of intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT) assessment of coronary allograft vasculopathy (CAV) in patient after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2.013;62(18_S1): B-195.
- McKinsey TA. Derepression of pathological cardiac genes by members of the CaM kinase superfamily. *Cardiovasc Res.* 2.007; 73(4): 667-677.
- Minor R, Scott B, Brown D, Winniford M. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Amm Intern Med.* 1.991; 115(10): 797-806.
- Mirelis JG, García-Pavía P, Cavero MA, González-López E, Echevarría-Pinto M, Pastrana M, Segovia J, Oteo JF, Alonso-Pulpón L, Escaned J. Resonancia magnética para la detección no invasiva de la enfermedad microcirculatoria asociada a la vasculopatía del autotransplante: validación de la determinación intracoronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2.015; 68: 571-578.
- Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation.*

1.999; 99: 2737-2741.

- Molina DK, Di Maio VJM. Normal organ weights in men. Part I- the heart. AM J Forensic Med Pathol. 2.012; 33: 362-367.
- Moolchan ET, Cone EJ, Wstadik A, Huestis MA, Preston KL. Cocaine and metabolite elimination patterns in chronic cocaine users during cesation: plasma and saliva analysis. J Anal Toxicol 2.000; 24(7): 458-466.
- Mouhaffel A, Madu E, Satmary W, Fraker TD. Cardiovascular complications of cocaine. Chest. 1.995; 107: 1426-1434.
- Moya. Cocaína. Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 2.007.
- Munarriz R, Hwang J, Goldstein I, Traish AM, Kim NN. Cocaine and ephedrine induced priapism: case reports and investigation of potential adrenergic mechanism. Urology. 2.003; 62(1): 187-192
- Nykänen AI, Tikkanen JM, Rainer K, Keränen MAI, Sihvola RK, Sandelin H, et al. Angiogenic growth factors in cardiac allograft rejection. Transplantation. 2.006; 82(Suppl.1): 22-24.
- Ochoa E, Madoz-Gurpide A, Caballero L. Cocaína. En: Manual de trastornos adictivos. Ed. Bobes J, Casas M, Gutierrez M. N. 2.011; 2ªed.: 467-473.
- Oehmichen M, Pedal I, Hohmann P. Myofibrill degeneration of heart muscle: diagnostic value of selected forensic pathology case material. Beitr Geridh Med. 1.990; 48: 245-249.
- Okin PM, Devereaux RB, Jern S, Julius S, Kjeldsen SE, Dahlöf B. Relation of echocardiographic left ventricular mass and hypertrophy to persistent electrocardiographic left ventricular hypertrophy in pypertensive patients: the LIFE study. Am J

Hypertens. 2.001; 14(8pt1): 775-782.

– ONUDD. Naciones Unidas. Oficina contra la droga y el delito. Informe mundial sobre las drogas. Viena: ONUDD; 2.007. Disponible en:

http://www.unodc.org/documents/wdr2014/V1403603_spanish.pdf.

– Ouchi Y, Kubota Y, ITO CH. Serial analysis of gene expression in methamphetamine and phencyclidine treated rodent cerebral cortices: are there commons mechanisms? Ann N Y Acad Sci. 2.004; 1025: 57-61.

– Pascual Pastor F. Aproximación histórica a la cocaína. De la coca a la cocaína. En: Monografía Cocaína. Ed. Pascual F, Torres M, Calafat A. Adicciones 2.001; 13(Supl2):7-22.

– Patel MM, Belson MG, Wright D, Lu H, Heninger M, Miller MA. Methylendioxyamphetamine (ectasy)-related myocardial hypertrophy: an autopsy study. Resuscitation. 2.005; 66(2): 197-202.

– Phillips K, Luk A, Soor GS, Abraham JR, Leong S, Butany J. Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology and treatment options. Am J Cardiovasc Drugs. 2.009; 9(3): 177-196.

– Pilgrim JL, Woodford N, Drummer OH. Cocaine in sudden death and unexpected death: a review of 49 post-mortem cases. Forensic Sci Int. 2.013; 227: 52-59.

– Preston KL, Epstein DH, Cone EJ, Wtsadik AT, Huestis MA, Moolchan ET. Urinary elimination of cocaine metabolites in chronic cocaine users during cessation. J Anal Toxicol. 2.002; 26(7): 393-400.

– Rajab R, Stearns E, Baithun S. Autopsy pathology of cocaine users from the Eastern district of London: a retrospective cohort

study. *J Clin Pathol.* 2.008; 61(7): 848-850.

- Ramcharitar V, Levine B, Smialek JE. Benzoylecgonine and ecgonine methyl ester concentrations in urine specimens. *J Forensic Sci.* 1.995; 40(1): 99-101.
- Ricalde-Alcocer A, García-Graullera JM, Ochoa JM, Ramirez-Gutierrez AE, Meane-González A, Alexanderson-Rosas E. Importancia de la cuantificación del flujo coronario mediante PET en pacientes con enfermedad trivascular. *Arch Card Mex.* 2.012;82(2): 125-130.
- Rodriguez-Blazquez HM, Cardona PE, Rivera-Herrera JL. Priapism asociated with the use of topical cocaine. *J Urol.* 1.990; 143(2): 358.
- Salguero Villadiego M, Naranjo Naranjo V, Gómez García A. Pathology of drug abuse: a practical guide to histopathological diagnosis. En: *Practical Manual of Forensic Histopathology*. Editores: Blanco Pampin J, Salguero Villadiego M. Nova Science Publishers Inc. 2.014; Cap. III: 36-42.
- Salguero M, Naranjo V, Gómez A. Patología de la drogadicción. Guía práctica para el diagnóstico histopatológico. En: *Histopatología Forense*. Ed: Salguero Villadiego M, Blanco Pampín J. Ministerio de Justicia. Madrid (2015); Cap III: 68-77.
- Salisbury AL, Lester BM, Seifer R, LaGasse L, Bauer CR, Shankaran S, et al. Prenatal cocaine use and maternal depression: effects on infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol.* 2.007; 29(3): 331-340.
- Schillaci G, Pirro M, Ronti T, Gemelli F, Pucci G, Innocente S, et al. Prognostic impact of prolonged ventricular repolarization in

hypertension. *Arch Inter Med.* 2.006; 166(8): 909-913.

- Schoen FJ, Mitchell RN. Corazón. En: *Patología estructural y funcional.* Ed: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Elsevier, 8ª ed. 2.010: 529-587.
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1.995; 273: 408-412.
- Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. Molecular basis of arrhythmias. *Circulation.* 2.005; 112(16): 2517-2529.
- Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol.* 2.001; 189(3): 257-265.
- Skopp G. Preanalytic aspects in postmortem toxicology. *Forensic Sci Int.* 2.004; 142 (2-3): 75-100.
- Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernarbó P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med.* 2.000; 342(24): 1778-1785.
- Springfield AC, Cartwell LW, Aufderheide AC, Buikstra J, Ho J. Cocaine and metabolites in the hair of ancient Peruvian coca leaf chewers. *Forensic Sci Int.* 1.993; 63(1-3): 269-275.
- Steffel J, Iseli S, Arnet C, Lüscher TF, Tanner FC. Cocaine unbalance endothelial tissue factors and tissue factor pathway inhibitor expression. *J Mol Cell Cardiol.* 2.006; 40(5): 746-749.
- Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ, Ritchie JC, Sternberg K, Cohen LS, et al. The pharmacokinetics of sertraline excretion into

human breast milk: determinants of infants serum concentrations. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(1): 73-80.

– Toennes SW, Kavert GF. Importance of vacutainer selection in forensic toxicological analysis of drug of abuse. *J Anal Toxicol*. 2001; 25(5): 339-343.

– Tovar OH, Bransford PP, Jones JL. Probability of induction and stabilization of ventricular fibrillation with epinephrine. *J Mol Cell Cardiol*. 1998; 30(2): 373-382.

– Turham H, Aksoy Y, Tekin GO, Yetkin E. Cocaine-induced acute myocardial infarction in young individuals with otherwise normal coronary risk profile: is coronary microvascular dysfunction one of the underlying mechanisms? *Int J Cardiol*. 2007; 114(1): 106-107.

– Vanhaebost J, Faouzi M, Mangin P, Michaud K. New references tables and user-friendly Internet application for predicted heart weights. *Int J Legal Med*. 2014; 128(4): 615-620.

– Varo N, Etayo JC, Zalba G, Beaumont J, Iraburu MJ, Montiel C, et al. Losartan inhibits the post-transcriptional synthesis of collagen type I and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 1999; 17(1): 107-114.

– Velasquez EM, Anand RC, Newman WP³, Richard SS, Glancy DL. Cardiovascular complications associated with cocaine use. *J LaState Med Soc*. 2004; 156(6): 302-310

– Verstraete AG. Detection times of drugs of abuse in blood, urine and oral fluid. *Ther Drug Monit*. 2004; 26(2): 200-205.

– Virmani R. Cocaine-associated cardiovascular disease: clinical and pathological aspects, NIDA. *Res Monogr*. 1991; 108: 220-229.

- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *J Psychopharmacol.* 1.999; 13: 337-345.
- Ward SLD, Schuetz S, Wachsman L, Bean XD, Bautista D, Buckley S, et al. Elevated plasma norepinephrine levels in infants of substance-abusing mothers. *AM J Dis Child.* 1.991; 145(1): 44-48.
- Washton AM, Gold MS. Crack. *JAMA.* 1.986; 256(6): 711.
- Weddington WW. Prolonged detection period for cocaine and metabolite. *J Clin Psychiatry.* 1.990; 51(8): 347.
- Welder AA, Grammas P, Melchert RB. Cellular mechanisms of cocaine cardiotoxicity. *Toxicol Lett.* 1.993; 69(3): 227-238.
- WHO. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva. Enero 2.015: Organización Mundial de la Salud (World Health Organization). Acceso on line: 1 de Junio de 2.015. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/.
- Willet DL, Brickner ME, Cigarroa CG, deFilippi CR, Eichhorn EJ, Grayburn PR. Racial differences in the prevalence of left ventricular hypertrophy among chronic cocaine abusers. *Am J Cardiol.* 1.995; 76(12): 937-940.
- Williams GS, Huertas MA, Sobie EA, Jafri MS, Smith GD. A probability density approach to modeling local control of calcium-induced calcium release in cardiac myocytes. *Biophys J.* 2.007; 92: 2311-2328.
- Winecker RE, Goldberg BA, Tebbett IR, Behnke M, Eyler FD, Karlix JL, et al. Detection of cocaine and its metabolites in breast milk. *J Forensic Sci.* 2.001; 46(5): 1221-1223.
- Wingren CJ, Ottosson A. Postmortem heart weight modelled

using piecewise linear regression in 27.645 medico legal autopsy cases. *Forensic Sci Int.* 2015; 252: 157-162.

– Wu Y, Temple J, Zhang R, Dzhura I, Zhang W, Trimble R, et al. Calmodulin kinase II and arrhythmias in a mouse model of cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2002; 106(10): 1288-1293.

– Zhang S, Rajmani S, Chen Y, Gong Q, Rong Y, Zhou Z, et al. Cocaine blocks HERG, but not KvLQT1+mink, potassium channels. *Mol Pharmacol.* 2001; 59(5): 1069-1076.