



Tesis de Doctorado de Ciencias Biomédicas

Infarto Agudo de Miocardio con elevación de ST en pacientes consumidores de cocaína

PROYECTO DE TESIS: médico Pedro Daniel Zangroniz

DIRECTOR DE TESIS: Prof. Dr. Oscar Bottasso

Realizado en el Hospital Provincial del Centenario

Agradecimientos

En primer lugar, a Oscar, quien aceptó dirigirme y acompañarme en este enorme desafío que asumí, sabiendo lo complejo que sería en tiempo y dedicación. De él aprendí todo lo relacionado al método científico, pero por sobre todas las cosas a poder generar un producto de buena calidad que sea un aporte de información al conocimiento médico cardiológico.

A Martín N., Lucas M., Bibiana M., Luciano A. y Cristian C. que día a día se enfrentan a estos pacientes que padecen una emergencia médica, intentando en primer lugar salvarles la vida, pero siempre tratando de aportar y conseguir evidencia para un continuo aprendizaje.

A todo el personal del Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista del Hospital Provincial del Centenario, incluyendo secretario, camilleros y mucamas, que día a día, desde hace 10 años tomó como un estandarte el ofrecer el mejor tratamiento disponible a todos los pacientes con Infarto agudo de miocardio en Rosario y la región.

A todos los médicos, enfermeros, técnicos, camilleros, mucamas y administrativos de los Centros que forman parte de la Red pública G.I.T.MU.PRO. IAM que lograron con esfuerzo y sacrificio constituir una Red que es modelo de atención en nuestro país.

A todo el personal del Sistema Integrado de Emergencias Sanitarias (SIES) que entendió a la perfección la importancia del traslado de emergencia de estos pacientes para cumplir con el primer y más importante mandamiento de la Red: "Tiempo es músculo".

A todas las autoridades de Salud pública provincial y municipal que apoyaron el funcionamiento de esta Red y permitió la atención de estos pacientes.

A Lorena, Betiana y Alejandra, integrantes del Área Toxicología de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario, que se sumaron al proyecto y lo hicieron posible.

A Lucas A. y Ana C. que completaron las fichas y las planillas correspondientes, con el permanente apoyo y colaboración de los residentes de Cardiología del Hospital Provincial del Centenario para tener la mejor información siempre disponible.

Finalmente, a mis hijos Javier, Paula y Marina y mi esposa Gabriela a quienes les he quitado horas y horas de acompañamiento, para cumplir con pasión el objetivo buscado.

Abreviaturas

a.C.	antes de Cristo	ICPp	Intervención coronaria percutánea primaria
ACV	Accidente cerebro vascular	KK	Killip y Kimbal
AEME	Anhidroecgonina metil éster	NTG	Nitroglicerina
ARI	Arteria relacionada al infarto	OMV	Obstrucción microvascular
BCRI	Bloque completo de rama izquierda	PA	Presión arterial
CCG	Cinecoronariografía	PCM	Primer contacto médico
COC	Cocaína	PFS	Presión de fin de sístole
CRM	Cirugía de revascularización Miocárdica	SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
DM	Diabetes Mellitus	SCA	Síndromes coronarios agudos
EAC	Enfermedad arterial coronaria	SEM	Sistema de emergencias médicas
ECG	Electrocardiograma	SLD	Stent liberador de droga
FBL	Drogas fibrinolíticas	SM	Stent metálico
FC	Frecuencia cardíaca	VD	Ventrículo derecho
FCI	Formulario de consentimiento Informado	VFD	Volumen de fin de sístole
FDA	Food and Drug Administration	VI	Ventrículo izquierdo
FEy	Fracción de eyección	vs	versus
HPC	Hospital Provincial del Centenario		
IAM	Infarto agudo de miocardio		
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con Elevación del segmento ST		
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin Elevación del segmento ST		
IC	Insuficiencia cardíaca		
ICP	Intervención coronaria percutánea		

Índice

1. Introducción	6
1.1 De la coca a la cocaína.....	7
1.1.2 Historia. Generalidades	7
1.1.3 Formas de abuso de la cocaína	13
1.1.4 Farmacocinética de la cocaína	15
1.1.5 Mecanismo de acción de la cocaína	18
1.1.6 Efectos de la cocaína en los diferentes aparatos y sistemas	19
1.1.7 Efectos de la cocaína a nivel cardiovascular	22
1.1.8 Otras complicaciones cardiovasculares	26
1.2 Infarto agudo de miocardio (IAM)	27
1.2.1 Epidemiología del IAM con elevación del ST	28
1.2.2 Diagnóstico inicial del IAM con elevación del ST	29
1.2.3 Tratamiento inicial del IAM con elevación del ST	30
1.2.4 Logística de la atención prehospitalaria en el IAMCEST	31
1.2.5 Tratamiento de reperfusión del IAM con elevación del ST	32
1.2.6 Intervención coronaria percutánea en el IAM con elevación del ST	36
1.2.6.1 Vía de acceso	36
1.2.6.2 Tipo de stent implantado	36
1.2.6.3 Presencia de trombo y trombos aspiración	37
1.2.7 Manejo del Infarto en la República Argentina y en la región	38
1.3 Consumo de cocaína e infarto agudo de miocardio	39
1.3.1 Epidemiología	39
1.3.2 Alteraciones de la microcirculación	41
1.3.3 Guías de las Sociedades Científicas de Cardiología	44
1.3.3.1 Análisis sobre la importancia del consumo de cocaína	44
1.3.3.2 Importancia del tiempo de acción sobre los resultados	45
1.4 COC y Enfermedad de Chagas	45
1.4.1 Enfermedad de Chagas e isquemia miocárdica	45
1.4.2 Enfermedad de Chagas e infarto agudo de miocardio	46
1.4.3 Enfermedad de Chagas, infarto agudo de miocardio y cocaína	46
1.5 Observaciones preliminares sobre COC e Infarto a nivel local	46
2. Objetivos del estudio	48
2.1 Objetivos primarios.....	49
2.2 Objetivos secundarios.....	49
3. Materiales y métodos	50
3.1 Encuadre.....	51
3.2 Pacientes.....	51
3.2.1 Criterios de inclusión.....	51
3.2.2 Criterios de exclusión.....	51

3.3 Variables analizadas.....	51
3.3.1 Variables demográficas.....	51
3.3.2 Factores de riesgo cardiovascular.....	52
3.3.3 Antecedentes personales de enfermedad coronaria.....	52
3.3.4 Variables clínicas del infarto.....	52
3.3.5 Variables del electrocardiograma.....	52
3.3.6 Variables angiográficas.....	52
3.3.7 Variables del procedimiento.....	52
3.3.8 Tiempos de actuación.....	53
3.3.9 Eventos intrahospitalarios.....	53
3.4 Testeo de cocaína en orina.....	53
3.4.1 Toma de muestra. Recolección de orina.....	54
3.4.2 Test en orina y manejo del resultado.....	54
3.5 Otros análisis y serología para enfermedad de Chagas.....	55
3.6 Análisis estadístico.....	55
3.7 Consideraciones bioéticas	55
4. Resultados	56
4.1 Descripción de la población del estudio	57
4.2 Prevalencia de detección de consumo de cocaína	58
4.3 Impacto de la cocaína sobre los resultados intrahospitalarios	58
4.4 Asociación enfermedad de Chagas y consumo de cocaína	60
4.5 Enfermedad de Chagas y su relación con factores de riesgo cardiovascular y antecedentes	61
4.6 Impacto del Chagas sobre los resultados intrahospitalarios	61
4.7 Mortalidad y reinfarto intrahospitalario y su asociación con enfermedad de Chagas y consumo de cocaína	63
4.8 Mortalidad y reinfarto y su relación con consumo de COC y otros factores de riesgo	64
5. Discusión y Conclusiones.....	67
6. Referencias bibliográficas	74

1.Introducción

1.1 De la coca a la cocaína

1.1.2 Historia. Generalidades

La coca es un arbusto de origen amazónico que crece en los valles y laderas orientales de la cordillera de los Andes entre los 1.000 y los 2.000 metros de altura. Existen cuatro géneros y alrededor de 200 especies, pero las domesticadas son fundamentalmente dos: la *Erythroxylum coca* y la *Erythroxylum novogranatense*. El arbusto de coca, de la especie *Erythroxylum coca*, crece fundamentalmente en Perú, Bolivia y Colombia, donde lo hace de forma natural [1]. Por ser originaria del valle de Couca es conocida en gran parte de América meridional, dándose su cultivo desde la región caribeña y centroamericana hasta la cuenca del Amazonas; para su cultivo son necesarios una altitud de entre los 500 a los 1.200 metros y un clima tropical. No se conoce ninguna planta de coca en el Viejo Mundo que contenga cocaína.

La hoja de coca está respaldada por una tradición milenaria (entre unos 6000 y 8000 años). El uso de la misma data del año 5000 antes de Cristo (a.C.) y se ha observado en restos funerarios del 2500 a.C. Se utilizaba para asistir al muerto en la otra vida. Se ha encontrado en la boca de las momias, así como en sacos llenos de hojas y dispuestos junto a los difuntos en sus tumbas, para ayudarles a cruzar el equivalente inca del Estigia.

La palabra coca deriva de la lengua aimara y significa simplemente planta o árbol. También se dice que proviene del término inca “Kuka”, y tuvo un importante uso durante su imperio (originario de la región del Cuzco) en los siglos XIII al XVI de nuestra era [2].

Una planta habitual de coca puede tener una vida de 10 años y crecer hasta los 2.5 a 3 metros de altura. Su follaje perenne es espeso, con hojas de un verde brillante y tallos de un color rojizo oscuro. Produce una flor blanca seguida de una baya rojiza de la cual se reproducen nuevas plantas (Figura 1).



Figura 1 – Fotografía de planta de coca (*Erythroxylum coca*)

La hoja de coca contiene alcaloides naturales, entre los que se encuentra la COC, que en la actualidad es el más conocido. No obstante, la ecgonina, benzoína, conina, cocamina, pectina, papaína, piridina, reserpina, higrina, quinolina, globulina, ilunina y atropina también son otros

alcaloides que forman parte de la hoja de coca. Las propiedades analgésicas y anestésicas son proporcionadas por la conina y la cocamina, mientras que la globulina es un potente cardiotónico que mejora la circulación sanguínea, la que alivia el mal de alturas.

Existe una mariposa que tiene predilección por las hojas de la coca, llamada *Eloria noyesi*, que sólo se alimenta de ellas. Por otro lado, la COC de su interior le permite al arbusto protegerse de otros insectos, muy particularmente de la hormiga del faraón, *Monomorium pharaonis*, pues es un potente inhibidor de la recaptación de la octopamina, neurotransmisor en algunos insectos, actuando por ende como insecticida; en el ser humano, es un potente inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina.

En lo que sigue se hará una breve reseña sobre el derrotero del binomio coca/COC en occidente, primordialmente en los continentes americano y europeo (las fuentes bibliográficas corresponden a las citas 1-4 de la lista de referencias).

A juzgar por investigaciones arqueológicas ya en el siglo III a.C. los nativos andinos habrían practicado un uso cotidiano de la hoja de coca en tanto que entre los Incas se consideraba un invento del Dios del Sol para atemperar el hambre, la sed y el agotamiento [3]. Consecuentemente, la planta poseía un estatus sagrado hallándose bajo el control de líderes religiosos y políticos del imperio. Las propias autoridades incas solían distribuir hojas de coca durante celebraciones religiosas en mérito a la prestación de un servicio relevante. Masticar una combinación de hojas de coca y lima aliviaba la fatiga causada por el arduo trabajo físico y hacía más placentera la vida diaria de los indios. Esta práctica acostumbrada habría ocasionado concentraciones plasmáticas de COC de hasta 150 nanogramos por mililitro (ng/ml) entre los 30 y 120 minutos subsiguientes. La terminología “*coquear o bolear*”, asimilada a la idea de chupar o masticar tales hojas, era un acto más bien pasivo dado que se trataba de un bolo constituido por hojas de coca y una pasta, *llypta* o *llucta*, hecha de cenizas alcalinas (*Chenopodium quinoa*), o de conchas pulverizadas y calcinadas, posicionado entre la mejilla y la arcada dental. Dicha mezcla posibilitaba que el alcaloide se tornara fácilmente absorbible. Algo que muchos siglos después, sería también formulado por el médico y estadista Hipólito Unanue, en el sentido que la incorporación de la *llypta* proporcionaba nuevas propiedades a la coca. El contenido de alcaloides de la hoja de la coca es críticamente dependiente de un curado adecuado. Eduard Poeppig (1798-1868), quien viajó por Chile, Perú y Bolivia entre 1827 y 1832, al observar que las hojas guardadas durante mucho tiempo perdían su valor, pensaba que existía un componente volátil que era destruido con la exposición de la hoja al aire.

Años después, la hoja de coca se utilizaba, entre otros usos, como instrumento de intercambio, cual suerte de moneda. Así mismo, debido a la ausencia de reglas de circulación de bienes de consumo, otras sociedades andinas solían cambiarla prácticamente por cualquier cosa por ejemplo mantas, sal, oro, pescado y alimentos de origen agrícola.

Los mismos conquistadores españoles que en el siglo XVI procuraron suprimir el consumo de coca en la población andina [2], fueron quienes después propulsaron la producción, suministro y el consumo de la hoja de coca, en función de disposiciones reales; habida cuenta que los indios experimentaban menor fatiga corporal y una mejor adaptación a la altura, al masticar el referido producto. Las personas obligadas a trabajar en las minas de Bolivia y Perú pasaron a ser grandes consumidores de coca. El Dr. Richard Schultes, un botánico de Harvard, pasó 13 años en el Amazonas con nativos sudamericanos masticando hojas de coca de manera regular y no encontró evidencia de una verdadera adicción o dependencia física de las hojas de coca durante su estadía en América del Sur, por lo que abandonó expeditamente esta práctica cuando regresó a su país de origen.

El funcionamiento del imperio español se sustentaba en los minerales preciosos de las colonias, y la coca ayudó ostensiblemente a que los trabajadores pudieran subsistir bajo condiciones infrahumanas, por disminuir el apetito y al mismo tiempo incrementar la capacidad laboral. Es claro, que la conquista europea produjo una grave crisis de alimentos, con los consabidos déficits nutricionales de la población aborígen, donde la hoja de coca emergía como una suerte de paliativo, resultante en su mayor consumo. De ahí que, al generalizarse el consumo de coca en la población, esta perdió su carácter mágico religioso. Ello representó, durante casi 30 años, una renta anual promedio de 450 kilogramos de oro, en buen romance, una excelente fuente de ingresos sudamericanos para la corona española. Que lo siguió siendo para los países posteriormente independizados de España, principalmente para las ciudades de Lima y La Paz. De ese modo la producción y consumo de coca creció a la par de la producción de plata, convirtiéndose en la segunda fuente de ingresos de la corona española en Sudamérica.

A partir del siglo XVII la coca se consolidó como un producto de gran difusión en el mercado colonial, y su cultivo y comercialización involucró a distintos grupos de la sociedad virreinal. A principios del siglo XVIII las haciendas cocaleras de Bolivia atravesaron un período importante de prosperidad ya que contaban con un mercado asegurado. Durante la independencia de España, el compuesto continuó significando una cuantiosa entrada en forma de tributos, diezmos y primicias para el Estado, principalmente, como ya se describió, para las regiones de La Paz y Lima, y durante las primeras décadas del siglo XIX ningún otro producto la pudo aventajar.

Un jesuita de la época se refirió a la planta como “La Perla de América”, y en cuestión de años su popularidad llegó hasta Europa. En 1794, Hipólito Unanue publicó el ensayo “Disertación sobre el aspecto, cultivo, comercio y virtudes de la famosa planta del Perú nombrada coca”.

Aunque fue introducida en el viejo mundo hacia finales del siglo XVI la hoja de coca comenzó a suscitar atención en el año 1859, cuando un neurólogo y antropólogo italiano Paolo Mantegazza (1831-1910) planteó que podía constituir una nueva herramienta contra enfermedades, a la par de incrementar la capacidad sexual. En sus propias palabras, tras ingerir una infusión con hojas de coca y mascar alrededor de 40 gramos, Mantegazza sostuvo que Dios era injusto “**por no permitir al hombre que viviera siempre coqueando**” y que era preferible “**vivir diez años con coca a un millón de años sin ella**”. Así aparecieron elixires y tés con extractos de coca.

Se considera que el alemán Friedrich Georg Carl Gaedcke habría sido el primero en aislar en 1855 un alcaloide al que denominó eritroxilina, [4], mientras que unos años después (1859-1860) el coterráneo Albert Niemann, estableció el modo de poder hacerlo (en base a la utilización de alcohol, ácido sulfúrico, bicarbonato de sodio y éter), asignándole al mismo tiempo el nombre de COC. Lo hizo mediante un proceso más refinado, mezclando alcohol, ácido sulfúrico, bicarbonato de sodio y éter.

En 1863, le cupo a Ángelo Mariani ser el protagonista del *boom* de la coca en Europa. Autodeclarado como farmacéutico certificado (no hay registros de haber pasado tal examen), estaba abocado a preparar los llamados “vinos tónicos”, en los cuales se diluían medicamentos de mal sabor. En 1864, la farmacopea francesa incluía más de cien de estos vinos. Mariani mezcló vino francés con extractos de hoja de coca. La bebida resultante, nombrada “Vino Mariani”, tuvo tanto éxito que el papa León XIII le otorgó una medalla de honor a su creador. Mariani haría de la coca un verdadero culto, plantando extensos invernaderos con miles de plantas de coca de diversas especies. Estudió todo lo publicado sobre la planta y experimentó con su cultivo y las cualidades aromáticas de las diferentes variedades; llegó a ser el más grande importador de hojas de coca del mundo.

Charles Fauvel (1830-1895), primo de Mariani, era un otorrinolaringólogo con una selecta clientela. Una de las razones de su éxito en la medicina se debía a los buenos resultados que lograba y éstos, aparentemente, derivaban de que había descubierto una manera de anestesiar a sus pacientes para examinarlos, y aún operarlos, usando una tintura de coca preparada con hojas y alcohol. No está claro si fue Mariani quien supo de la coca por Fauvel o a la inversa. Si Fauvel no se

hizo famoso por la coca, en cambio Mariani sí. Diseñó una botella exclusiva que conservaría a lo largo de los años. Enviaba muestras a celebridades y médicos para que probasen su producto y les invitaba a hacerle comentarios que después usaba en avisos publicitarios en la prensa y otros medios. Empleó a artistas famosos para que dibujasen afiches publicitarios destacando abierta o sutilmente las propiedades del producto, o bien para que ilustrasen con sus obras catálogos que, después repartía entre una selecta clientela. Músicos de la talla de Gounod, Fauré o Massenet, compusieron melodías y escritores importantes escribieron historias sobre las experiencias que habían tenido tomando su vino. Publicó también libros sobre artistas que, además de sus biografías, incluían reproducciones de sus obras. Organizaba almuerzos en famosos restaurantes y acuñó medallas y placas recordatorias. Llegó a publicar un total de 1.086 retratos de celebridades; para 1902, tenía más de 8.000 médicos en sus registros mientras que su lista de amistades incluía 3 papas, 16 reyes/reinas, mandatarios, pintores, compositores, obispos, generales y científicos, entre otros. Un litro del célebre vino implicaba entre 150 y 300 mg de COC, por lo que dos vasos de vino conferían un poco menos de 50 mg (correspondiente a una "línea" de COC aspirada).

Ante el éxito del vino Mariani, florecieron imitaciones y también surgieron otros productos llegando a más de quince las maneras de expender coca o sus derivados: tónicos, polvos, extractos, tabletas, gotas oftálmicas, cigarrillos, ungüentos, enemas, etc.

Una década más tarde al vino Marianesco, el *British Medical Journal* publicó que la COC era "una novedad incitante" y su uso no tardó en experimentarse en el ámbito bélico. Sin decirles, el médico militar alemán Theodor Aschenbrandt dio COC a soldados bávaros y concluyó que era "un buen alimento para los nervios" antes de arriesgar la vida en el combate.

No obstante, no fue hasta finales del siglo XIX, hacia 1880, cuando alcanzó gran popularidad gracias al psicoanalista Sigmund Freud quien obtuvo una muestra de la droga y comenzó a experimentar con sus usos, teóricamente "médicos". Freud, quien esa época sufría de melancolía y tristeza, declaró que la COC era una droga maravillosa y publicó una serie de artículos ensalzando sus numerosas aplicaciones. Los artículos de Freud entre 1884 y 1887 describieron repetidamente su propia experimentación con la droga y sus evaluaciones subjetivas de las propiedades euforizantes de la COC. Según Freud, la COC podía aliviar los síntomas de trastornos digestivos, asma, abstinencia de morfina y caquexia, además de aliviar la fatiga y actuar como afrodisíaco. La COC alivió sus propios síntomas de depresión y fatiga crónica, y él con entusiasmo prescribió el medicamento a amigos y pacientes. Uno de ellos fue el Dr. Ernst von Fleischl-Marxow. Se esperaba que la COC aliviara la adicción de Fleischl a la morfina. Al principio parecía que el tratamiento con COC estaba teniendo éxito, pero pronto fue necesario aumentar las dosis. Fleischl desarrolló una psicosis por COC, en la que el refería experimentar síntomas tales como "**serpientes blancas arrastrándose sobre su piel**". Estos signos continuaron hasta la muerte de Fleischl seis años después. Esta experiencia, y las duras críticas que Freud estaba recibiendo de la profesión médica, pronto le hizo abandonar, tanto su trabajo como su consumo personal de COC.

Parte de la experimentación de Freud con la COC implicó una investigación de las propiedades anestésicas de la droga. Tanto él como su colega, el Dr. Carl Koller, habían trabajado en los experimentos iniciales, pero fue Koller quien utilizó por primera vez con éxito la COC como anestésico local en operaciones oculares en 1884.

El 2 de septiembre de 1885 el *New York Times* se hizo eco de las utilidades terapéuticas de la COC, otorgándole entre otras propiedades curativas para la fiebre del heno, el catarro, el dolor de muelas e incluso para los peores resfriados y mareos. En aquel momento y ante la ausencia de estudios serios, no se podía afirmar que fuese una droga peligrosa.

Fue el etnofarmacólogo Henry Hurd Rusby, en su legendaria misión andina para asegurar el abastecimiento y estudiar los usos indígenas, quien introduciría en 1885 la técnica para producir coca semi refinada lo que simplificó enormemente el transporte y el almacenamiento. Con la mayor

disponibilidad de COC, algunos competidores de Mariani empezaron a agregar cientos de miligramos de COC a sus productos en los Estados Unidos con lo que no tardaron en aparecer los primeros intoxicados. Se había desatado lo que el químico germano Albrecht Erlenmeyer denominó proféticamente en 1885 como la tercera plaga de la Humanidad, después del alcohol y la morfina.

Sin embargo, la oposición y las críticas a la droga también fueron creciendo. En 1890 se había hecho evidente que la COC no curaba la adicción a los opiáceos o al alcohol. La profesión médica también había advertido la naturaleza adictiva y psicótica de la COC.

Años después, Freud, que al principio afirmaba la inocuidad de la COC, comenzó a retractarse y a publicar ensayos acerca del ansia y el miedo a la COC, al detectar que la misma podía crear dependencia y tolerancia.

El interés generado por el descubrimiento de la COC pronto llevó a otros médicos a experimentar con el medicamento y resultó en su inclusión en una gran cantidad de fármacos patentados, remedios caseros y bebidas. La más famosa de estas preparaciones fue un jarabe llamado Coca-Cola creado en 1886, como un tónico para el dolor de cabeza, por John Styth Pemberton (1832-1888), un farmacéutico que imitaría las ideas publicitarias de Mariani. Inicialmente, Pemberton había creado un vino, el *French Wine Coca*, pero la prohibición del alcohol en Atlanta lo obligó a cambiar su fórmula. Pronto sería la bebida intelectual y contendría COC hasta 1903. Pemberton era morfinómano y se embarcó en otras empresas que lo llevaron a la ruina; en medio de un embrollo judicial y financiero, A. Grigs Candler, (fundador de la *Coca-Cola Company*) se hizo de la Coca Cola por 2.300 dólares en 1889 obteniendo así su fórmula secreta. El jarabe se vendió en barriles de gaseosa como tónico reconstituyente. En 1903, la extendida opinión pública contraria a las drogas, los perjuicios y los testimonios negativos junto a la reacción adversa de la prensa, aconsejaron eliminar la COC por lo que, en 1909, la empresa terminó por sustituir la COC por cafeína, permaneciendo todos los demás alcaloides de la hoja de coca. En 1920, la Coca Cola se convirtió en la bebida nacional de Estados Unidos, sobre todo a partir de la aplicación de la ley seca, llegando a servir de cruzada para los metodistas contra el alcohol.

Durante los años siguientes, la popularidad de los preparados de COC florecieron tanto en Europa como en Estados Unidos. En este país buscaron, a través de distintos medios, estimular la producción peruana de coca para asegurar el abastecimiento y para quebrar el monopolio relativo que había conseguido Alemania.

No se tomó ninguna medida para controlar el uso de COC hasta 1906, cuando Estados Unidos promulgó la "Ley de Alimentos y Medicamentos Puros". La legislación exigía un etiquetado preciso del contenido de todos los preparados de venta libre, pero no se prohibió la venta de COC y opiáceos por lo que los problemas de adicción y violencia no hicieron más que incrementarse. En 1907, el Estado de Nueva York, permitió el uso de la COC solo bajo control médico, pero el mercado negro se incrementó, vendiéndose la COC en la calle, más barata que la prescrita por el médico. En 1910 el presidente William Haward Talf aseguró que el consumo de COC era el peor problema de drogas jamás sufrido en Estados Unidos. Las restricciones se incrementaron fuertemente.

En 1914, la COC se hizo ilegal en Estados Unidos cuando el congreso aprobó la "Ley Harrison de Impuestos sobre Narcóticos" y la COC fue clasificada legalmente como narcótico. Sin embargo, la clasificación de la COC como narcótico es errónea ya que, químicamente, la misma no es un opiáceo. Farmacológicamente está clasificada como un estimulante. Se impusieron las mismas penas por posesión ilegal de COC que por posesión ilegal de opio, morfina y heroína. Las personas autorizadas para manipular o fabricar COC debían registrarse, pagar una tasa y mantener registros de todos los narcóticos en su posesión. Las demás naciones se unieron a la medida y, tres días antes de estallar la primera guerra Mundial, se firmó la Convención de la Haya (1914) con la propuesta dirigida a todas las naciones de controlar la preparación y distribución de opio, morfina y COC.

Al mismo tiempo que se aprobó la ley Harrison, la COC perdió gran parte de su atractivo popular. Su uso médico fue reemplazado en su mayor parte por un nuevo grupo de drogas sintéticas que eran más seguras y económicas de consumir. El empleo recreativo de la COC quedó limitado al mundo clandestino y, en la década de 1920, la utilización de COC estaba restringido casi exclusivamente a las culturas bohemias del jazz y a los habitantes de los guetos más adinerados.

En 1931 la Conferencia de Ginebra abogaba por un control y regulación de narcóticos con sistemas de cuotas y evaluación de necesidades por países. Entre la 1ª guerra Mundial y la guerra civil española, la COC fue la droga con mayor demanda, y se utilizaba para dar energías al ejército como se había hecho con anterioridad. Además, su consumo se puso de moda y se extendió con cierta facilidad como una costumbre más de la época; sus usuarios pertenecían a todos los estratos sociales, pero sobre todo tuvo cierto prestigio entre aristócratas, burgueses y bohemios. Todos ellos influidos por el afán de modernidad con el objetivo de llevar una vida frívola y mundana; su empleo les permitía aguantar varias noches de juerga sin necesidad de descansar ni dormir. Si bien el consumo inicial se enmarcaba prioritariamente entre los miembros de la alta sociedad, progresivamente el hábito se extendió a homosexuales, prostitutas y gente del espectáculo y cabaret. La edad de iniciación fue descendiendo y la media de los consumidores aumentando. En pocos años la COC llegó a ser conocida en Europa como la “droga de las prostitutas”.

Durante los siguientes 30 años, el uso de COC como droga de abuso disminuyó de manera significativa para resurgir a finales de los años sesenta como una sustancia popular entre los jóvenes de todos los niveles socioeconómicos.

Es en la década del 70 del siglo pasado cuando la COC recobra protagonismo al presentarse como la nueva droga de moda ya que suministraba una energía adicional y mantenía el organismo en alerta, con lo que empieza a forjarse una red de tráfico y contrabando de COC procedente de Perú, Bolivia y Colombia hacia los Estados Unidos y Europa [2]. En esa época, la COC estaba muy disponible para los compradores callejeros de drogas si podían pagar su precio extravagante. "Coca cola", "nieve", "polvo de oro", "bonita", "la droga del hombre rico" o "la droga del proxeneta" (todos los términos del argot usados para la COC) se podía comprar en la calle por entre 500 y 1500 dólares una onza o alrededor de 50 dólares el gramo. Uno de los mayores peligros del consumo de drogas callejeras fue siempre la falta de control de calidad. Las drogas costosas a menudo se diluyen o se sustituyen con compuestos que producen efectos similares. Esto es especialmente probable que sea cierto en épocas de creciente demanda de los consumidores. Gran parte de lo que se vendía como COC no era COC en absoluto, sino un sustituto o una mezcla de varias drogas. Dependiendo de cómo un traficante decidía adulterar sus productos, el consumidor de COC podía terminar aspirando o inyectándose cualquier cosa. Los datos de los programas de análisis de drogas ilícitas revelaban que drogas como la heroína, la metanfetamina u otros anestésicos locales como la procaína mezclada con metanfetamina se vendían como COC. Las muestras que sí contenían COC incluían sólo un pequeño porcentaje de COC real y la mayor parte era otra sustancia blanca en polvo, como la lactosa. El principal peligro para el consumidor era no poder calcular la cantidad de COC que estaba consumiendo y menos estar seguro de la calidad o pureza de la droga que estaba consumiendo. Hasta que, ya en el siglo XXI, la COC llegó a ser considerada la segunda droga ilegal más traficada del mundo.

1.1.3 Formas de abuso de la COC

El consumo del éster alcaloide obtenido de la hoja de coca, puede derivar en diferentes formas de abuso de la COC en función de las vías de administración, las cuales inciden de manera sustancial en la farmacología del compuesto [5]. Las diversas formas de consumición afectan la farmacocinética al igual que la acción farmacológica, la toxicidad y el grado de adicción a la droga. (Tabla 1)

- **Hoja de coca:** a la par de constituir el modo más habitual de consumir COC su grado de absorción varía en función del tenor presente en las hojas, la forma de preparación y de la presencia/ausencia de sustancias alcalinas en la boca de quien la mastica, mismo su habilidad para tal efecto. Las hojas tomadas de las plantas de Java son por lo general las más abundante en alcaloides totales con una preponderancia de la cinamil-COC en tanto que aquellas de Bolivia y Perú poseen menos alcaloides, pero una proporción superior de COC. De todas las formas consumidas es la que presenta una menor concentración de COC. Los efectos tras el mascado o la ingesta de una infusión se dan lenta con un grado variable de absorción.

- **Clorhidrato de COC:** es la sal de la COC a partir del ácido clorhídrico. Se presenta en forma de cristales escamosos blancos, con distinto grado de adulteración siendo administrada por vía intranasal (para esnifar) o en forma endovenosa; nunca para ser fumada pues se destruye por el calor. El esnifado es un modo muy habitual de utilización a lo que se suma su rápida absorción en función de la profusa vascularización de la mucosa nasofaríngea, aunque sus efectos (locuacidad y sensación de energía) persisten entre 20 y 40 minutos.

También se la consume por vía intravenosa y a veces se la combina con heroína (el uso conjunto en una misma jeringa se denomina *speedball*) con miras a evitar los efectos de rebote producidos por la COC. Las acciones de la COC bajo esta forma de administración son inmediatas (30 segundos) y potentes, pero de menor duración aun (10-20 minutos), con subsiguiente aparición de un profundo *crash* (sensación de disforia, irritabilidad y alteraciones gastrointestinales).

- **Pasta de coca:** también denominada sulfato de COC, pasta base, paco o simplemente pasta. Es el producto resultante de la primera extracción del alcaloide de COC mediante un proceso de maceración de las hojas con ácido sulfúrico y posterior precipitado. El contenido de sulfato de COC oscila entre un 40 y 85%. Aquí es fumable con efectos muy rápidos en parte ligados a la alta concentración.

Formas de abuso							
Tipo de sustancia	Concentración de COC	Vía de administración	Porcentaje en plasma	Veloc. aparición de efectos	Conc. máxima en plasma	Duración efectos	Desarrollo dependencia
Hojas de coca	0.5-1.5%	Mascado, infusión oral	20-30%	Lenta	60 min	30-60 min	NO
Clorhidrato de COC	12-75%	Tópica: ocular, genital, nasal	20-30%	Relativamente rápida	5-10 min	30-60 min	SI Largo plazo
Clorhidrato de COC	12-75%	Parenteral: EV – SC - IM	100%	Rápida	30-45 seg	10-20 min	SI Corto plazo
Pasta de coca	40-85%	Fumada	70-80%	Muy rápida	8-10 seg	5-10 min	SI Corto plazo
COC base	30-80%	Inhalada, fumada	70-80%	Muy rápida	8-10 seg	5-10 min	SI Corto plazo

Tabla 1 – Formas de abuso

Tomado de: Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. COC: aspectos farmacológicos. Adicciones **2002**; 14:57-64

- **Cocaína base:** se genera combinando el clorhidrato de COC con una solución básica (amoníaco, hidróxido de sodio o bicarbonato sódico), con posterior filtración del precipitado o disolución con éter que se deja evaporar.

Existen dos formas de consumo. La primera consiste en inhalar los vapores de base libre, extraída del clorhidrato con solventes volátiles (éter) a muy alta temperatura (800°C) por medio de mecheros de propano. Su uso es poco frecuente a raíz de la complejidad (necesidad de pipa de agua, éter, mechero de propano, etc.).

El “*crack*” o “*rock*” es la otra forma. Aquí la COC base se obtiene añadiendo amoníaco a una solución acuosa de clorhidrato de COC, en presencia de bicarbonato sódico para alcalinizarla. Se lo calienta a 98°C y la base libre precipita en forma de pasta, que una vez seca se asemeja a la porcelana. Se la tritura en escamas y se la suele presentar como gránulos de 125 a 300 mg (1 o 2 dosis). Puede ser inhalable en recipientes calentados o bien se la consume como cigarrillos (pulverizada y mezclada con tabaco, marihuana, fenciclidina, etc.). La COC base (*crack*) generalmente se fuma ya que la base es más volátil, vaporizándose a bajas temperaturas a diferencia del clorhidrato de COC que se disgrega previo a la volatilización por el calentamiento. El popular nombre de *crack* procede del ruido de crepitación ocasionado por los cristales al ser calentados. El crack alcanza rápidamente los pulmones y de ahí se dirige al cerebro; sus acciones son inmediatas (5 segundos), muy intensas (se dice que 10 veces superiores a la COC intravenosa o esnifada) pero bien transitorias (4 minutos); dicha caída resulta tan insoportable que deriva en un uso compulsivo y extremadamente frecuente. Además, es muy rápida en comparación con la COC intravenosa o esnifada (15 minutos). Se dice

que “El crack es el sueño del traficante y la pesadilla del adicto”. El crack produce una dependencia psicológica tan desmedida que resulta casi imposible abandonar su utilización.

1.1.4 Farmacocinética de la COC

La COC es una base débil con un pKa de 8.6. En esta forma, sea a través de la sangre o el humo arriba a los pulmones, atravesando la pared celular rápida y eficazmente; a la par de traspasar la barrera hematoencefálica. A partir de su utilización como esnifada o administrada en forma intravenosa, la COC alcanza el cerebro en 30 segundos, en tanto que los efectos centrales se consiguen después de 5 segundos de ser fumada.

Absorción: la cantidad de COC absorbida a nivel sistémico está relacionada con la vía de administración. La Figura 2 indica las diferencias temporales de los picos plasmáticos producidos tras la administración de dosis equipotentes de COC suministradas por diferentes vías en voluntarios sanos.

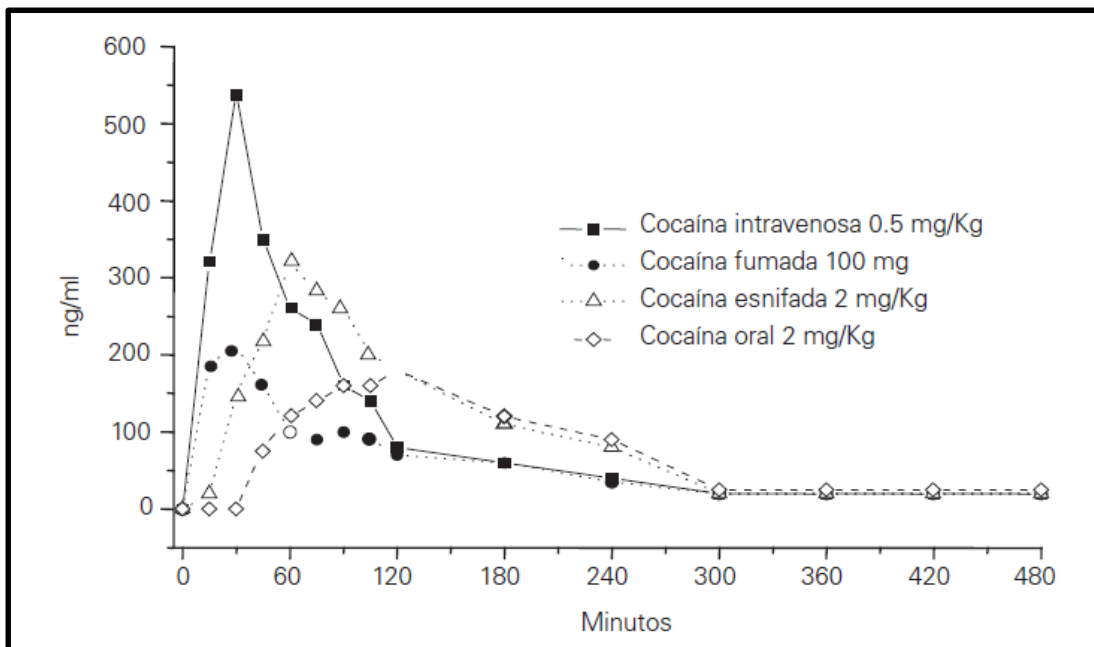


Figura 2 – Niveles plasmáticos de COC según vía de administración

Tomado de: Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. COC: aspectos farmacológicos. Adicciones 2002; 14:57-64

Los tiempos más rápidos de absorción se logran después de fumar o de la administración intravenosa, en tanto que aquella alcanzada a través de la mucosa nasal (tras esnifar) o del tracto digestivo, vía de la administración oral, es más lenta, sin diferencias entre ambos ingresos. El mayor nivel plasmático de COC se produce regularmente a los 60 minutos posteriores a la administración nasal u oral; aunque la variabilidad individual es marcada, con intervalos de 30 a 120 minutos. Si bien la biodisponibilidad nasal u oral es de un 30-40%, la variabilidad es superior para la segunda vía. Similar a lo observado con la nicotina del tabaco, la biodisponibilidad de la COC fumada oscila entre un 10 a 20%. Para el caso de las evaluaciones urinarias de metabolitos de COC, no debe perderse de vista que la COC fumada exhibe una

biodisponibilidad baja y variable. Existe igualmente una notable variación en las concentraciones máximas venosas y arteriales luego de las diferentes administraciones. No sólo ligada a las dosis y las vías empleadas sino también de la periodicidad de las inyecciones. En líneas generales el rango de las dosis de COC se mueve entre 0.2 a 4 miligramos/Kilo (mg/Kg), en función de la vía de administración. No obstante, los máximos niveles plasmáticos oscilan en un rango de 50 a 2000 ng/ml o superior, relacionado con la vía de administración y la frecuencia de las inyecciones.

Distribución: Tras ser administrada, la COC se distribuye largamente por todo el organismo. El volumen de distribución fluctúa entre 1.5 a 2 litros/kilogramo (L/Kg) (57% por vía oral y alrededor del 70% fumada).

Metabolismo: generalmente la COC se metaboliza por hidrólisis enzimática dando lugar a benzoilecgonina, ecgonina metil éster y posteriormente ecgonina. Un bajo porcentaje (1-5%) se excreta por la orina sin cambios. Las vías metabólicas se muestran en la figura 3.

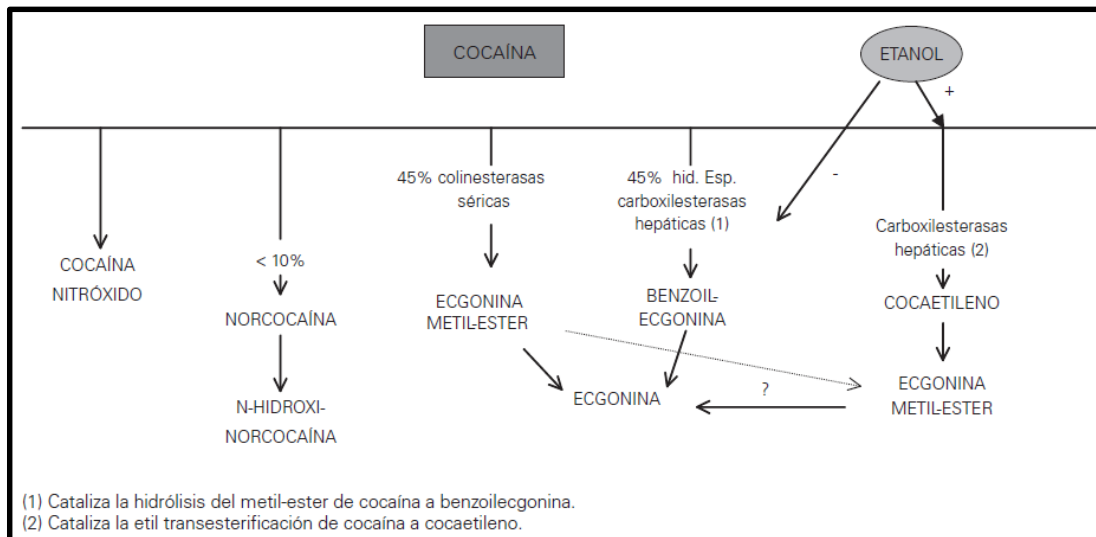


Figura 3 – Vías metabólicas de la COC

Tomado de: Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. COC: aspectos farmacológicos. Adicciones **2002**; 14:57-64

La hidrólisis que lleva a benzoilecgonina involucra un 45% de una dosis administrada; proporción análoga a la hidrólisis a ecgonina metil éster. Ninguno de los dos metabolitos posee una acción biológicamente manifiesta en humanos. La norCOC nitróxido y otros radicales libres son metabolitos eventualmente activos, pero se generan en bajas cantidades que generalmente no representan cuantías farmacológicamente de peso en clínica humana. Cuando es fumada, la COC se piroliza a una serie de compuestos químicos en función de la temperatura. El principal metabolito es la anhidroecgonina metil éster (AEME), igualmente conocido como metil ecgonidina. Si bien es farmacológicamente activo en animales, existen muy pocos trabajos en seres humanos por lo que no se sabe con exactitud su perfil

farmacológico (quizás ejerza efectos inotrópicos negativos). El AEME se puede cuantificar en orina, incluso luego de haberse fumado pequeñas cantidades. Este metabolito no es identificable cuando la COC se esnifa o se administra por vía intravenosa. Consecuentemente, su interés radica esencialmente en el control urinario del consumo de COC fumada en personas sometidas a terapias de desintoxicación.

La benzoilecgonina es el metabolito detectable en orina más empleado para monitorizar los tratamientos. A nivel urinario puede ser detectada 3-4 días después del último consumo que obviamente dependerá de la cantidad de COC consumida y del título de corte establecido o de la sensibilidad de la prueba. La vía de administración también incide en el quantum de benzoilecgonina medible en plasma y a ser eliminada a través de la orina [6] (Figura 4). En general se puede decir que las máximas concentraciones y la mayor área bajo la curva se produce después de administraciones nasales u orales. Cuando la COC se fuma, aunque los efectos que se suceden son mucho más agudos y tempranos, la cantidad absorbida es inferior y, consecuentemente, los niveles plasmáticos de benzoilecgonina también son menores. La figura describe el patrón distintivo después de una única dosis por diferentes vías, palpablemente no se corresponde con el perfil típico del consumo observable entre los cocainómanos. No obstante, ayuda a vislumbrar la relevancia de la vía de administración al momento de precisar metabolitos urinarios como seguimiento de un tratamiento.

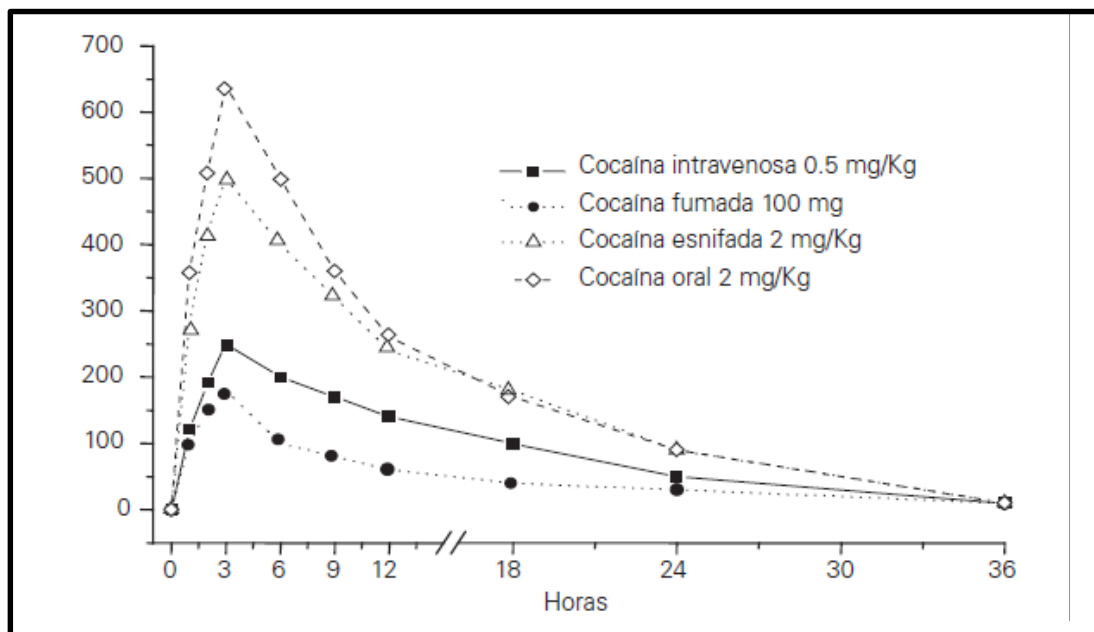


Figura 4 – Niveles plasmáticos de benzoilecgonina

Tomado de: Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. COC: aspectos farmacológicos. Adicciones **2002**; 14:57-64

Alcohol y COC: el binomio alcohol COC requiere una consideración particular en términos metabólicos, dado la frecuencia de la ingesta del primero entre los cocainómanos, con cifras que hablan hasta de un 99%, otras de un 77% y otras de un 30% de ingestas de alcohol en cada consumo de COC; de ahí la importancia de hacer hincapié en este aspecto.

Las cuestiones subyacentes que hacen al consumo simultáneo de ambas drogas no están del todo aclaradas. La mayor euforia conferida por la ingesta de alcohol puede estar relacionada, mismo la disminución de efectos indeseables como la migraña que puede provocar la COC. Más allá de estas cuestiones, la combinación implica un riesgo y un incremento de la morbimortalidad asociada a la COC. Datos epidemiológicos apuntan a que la ingesta simultánea de alcohol y COC acrecienta el riesgo de muerte súbita por COC hasta en 18 veces. Los experimentos *in vitro* demuestran que el etanol suprime la actividad de la metilesterasa, reduciendo la hidrólisis a benzoilecgonina, la COC es transesterificada por esterasas hepáticas a cocaetileno y se incrementa la N-demetilación a norCOC ante la presencia de etanol. Por su parte el cocaetileno, posee efectos tóxicos, primordialmente a nivel cardíaco, pero también hepático. Se lo puede estimar en orina, saliva, cabello o sudor, mismo los derivados etil de la benzoilecgonina y ecgonina etil éster.

Eliminación: el aclaramiento de la COC es muy rápido, 20 a 30 mililitros /minutos/kilo (ml/min/Kg), en tanto que la vida media plasmática también varía con intervalos de 1 a 1.5 horas. La benzoilecgonina presenta una vida media plasmática de 6-8 horas en tanto que la correspondiente a la ecgonina metil éster es de 3-8 horas.

1.1.5 Mecanismo de acción de la COC

La COC se comporta como una amina simpaticomimética de acción indirecta, es decir, es capaz de imitar las acciones de las catecolaminas, pero no actuando de manera directa sobre los receptores adrenérgicos o dopaminérgicos, sino aumentando la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica [7]. La COC inhibe los procesos de recaptación tipo I (recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina desde la hendidura sináptica a la terminal presináptica) (Figura 5) lo que facilita que se acumule noradrenalina o dopamina en la hendidura sináptica [8].

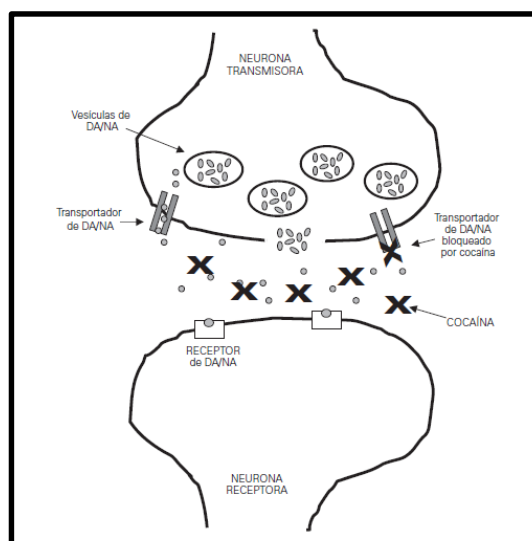


Figura 5 – Mecanismo de acción de la COC

Tomado de: Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. COC: aspectos farmacológicos. Adicciones **2002**; 14:57-64

Dicha inhibición de la recaptación tipo I de la dopamina lleva a una mayor disponibilidad la cual es responsable de la euforia producida por la COC que estaría implicada en el mecanismo de adicción. El consumo prolongado de COC además lleva a alteraciones en la disponibilidad de la dopamina. Estudios más actuales relacionan al transportador de la recaptación de dopamina tanto en las acciones de la conducta como en las bioquímicas de la COC. El mediador de la recaptación de dopamina regula los niveles de este neurotransmisor en la hendidura sináptica a través de una de una rápida incorporación de dicha dopamina liberada a la terminal presináptica. Investigaciones con ratones que genéticamente eran deficientes para este transportador demostraron que la administración de COC no resultaba en efectos conductuales ni bioquímicos. Bloqueando dicho transportador también se consigue inhibir la recaptación de dopamina, concluyendo en la idea de su relevancia para la acción farmacológica de la COC.

El incremento de noradrenalina debido a la acción de la COC es lo que media la gran mayoría de los efectos farmacológicos y complicaciones agudas de la COC, entre ellos el incremento de la presión arterial (PA), la dilatación de las pupilas, la sudoración y el temblor.

La recaptación de serotonina también es bloqueada por la COC y, su consumo crónico modifica a estos neurotransmisores con una disminución de la biodisponibilidad reflejada en la disminución de los metabolitos 3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol y ácido 5-hidroxiindolacético. Estas acciones sobre los neurotransmisores catecolaminérgicos y serotoninérgicos constituyen, asimismo, la base de su mecanismo de acción como droga productora de dependencia. En paralelo, la COC fue el primer anestésico local utilizado en clínica y a partir de ello, se han sintetizado un número importante de estos compuestos, correspondiéndole a la procaína el primero de ellos. La COC comparte con todos ellos la acción anestésica local; menor permeabilidad de la membrana a los iones del sodio, y el consiguiente bloqueo de la conducción nerviosa. Las soluciones de COC utilizadas en clínica, únicamente para anestesia tópica, varían del 1 al 10%. Si bien se halla sustituida por fármacos más manejables y con menor intolerancia, se ha utilizado en anestesia oftálmica y tópica de la mucosa nasal, previo a la intubación nasotraqueal.

1.1.6 Efectos de la COC en los diferentes aparatos y sistemas

El uso y abuso de COC continúa abrumando los sistemas económicos, sociales y de atención de salud en todo el mundo y genera daños en casi todos los aparatos y sistemas del organismo [4].

A **nivel del sistema nervioso central** la COC es un potente estimulante. Consumida de manera endovenosa, alcanza una concentración en el cerebro de 10 a 20 veces mayor que en el plasma. En dosis moderadas produce 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 sensación de fatiga, hiperactividad motora y verbal. Estos efectos son

análogos a los producidos por anfetaminas, aunque menos duraderos hasta el punto de que los adictos a COC describen efectos gratificantes en los mismos términos que los adictos a anfetaminas. La administración de COC por vía endovenosa da lugar a una sensación de *flash*, intensamente placentera y descrita como sensación análoga al orgasmo sexual.

Cuando se consume *crack*, el efecto es instantáneo, se difunde desde los pulmones al cerebro en tan solo 5 segundos, produciendo una extrema exaltación que cursa con verborrea. Sin embargo, los efectos duran tan solo 4 o 5 minutos, y vienen sucedidos por una sensación de “bajón” en la que el sujeto experimenta una abrupta sensación de disforia. Por ello, el *crack* es la forma más peligrosa de consumo de COC, ya que crea una imperante dependencia.

A **nivel del sistema nervioso simpático** produce midriasis, temblor y sudoración. A medida que disminuyen los efectos euforizantes y comienza la sensación definida anteriormente como “bajón”, se produce una sensación de ansiedad, irritabilidad, disforia y un síndrome psicótico con delirios paranoides, alucinaciones auditivas y visuales. También se pueden producir crisis convulsivas tónico-clónicas.

A **nivel neurológico** ocasiona con frecuencia cefaleas. También se ha descrito la aparición de migraña en consumidores crónicos que describen esta cefalea como sintomatología de abstinencia a COC con una desaparición de la migraña al reiniciar el consumo de la sustancia. Estos y otros hallazgos apuntan a la depleción serotoninérgica como mecanismo desencadenante de la cefalea. En algunas zonas, el consumo de COC es la principal causa de muerte en población joven debido a que ocasiona accidentes cerebrovasculares (ACV) de tipo isquémicos y hemorrágicos, la mayoría de los cuales aparecen antes de transcurrida una hora del consumo de la droga, aunque, también se ha observado la aparición de estos cuadros retardados en el tiempo. Las estructuras implicadas en los ACV relacionados con el consumo de COC suelen ser de localización poco habitual e incluyen infartos talámicos y oclusiones de la arteria espinal.

A **nivel respiratorio**, las complicaciones producidas por la COC dependen del patrón de consumo y específicamente de la vía de administración. Las complicaciones de las vías respiratorias altas son secundarias al uso de COC intranasal y las complicaciones de las vías respiratorias bajas aparecen con el consumo inhalado de COC base o *crack*. Es frecuente que, al ser administrada por vía intranasal, curse con sinusitis, osteítis y perforación del tabique nasal. Esta última es frecuente y se produce por una combinación del efecto traumático de la inhalación de cristales de COC a gran velocidad, y los ciclos repetidos de vasoconstricción e hipoxia de la mucosa nasal, anestesia de esta y trauma. La sintomatología incluye inicialmente crepitación nasal, epistaxis y dolor y, posteriormente, sibilancias por entrada de aire en inspiración. En cambio, cuando la COC es fumada, puede ocasionar edema agudo de pulmón, síndrome de pulmón de COC (de posible origen isquémico caracterizado por dolor torácico

inespecífico, tos productiva, esputo hemoptoico y a veces hemoptisis franca), asma o aparición de neumotórax, neumomediastino y neumopericardio, como así en algunos casos también hemorragia pulmonar.

A **nivel renal** se han presentado distintas formas de enfermedad secundarias al uso de COC con el uso generalizado de esta sustancia. Las respuestas funcionales hemodinámicas de la COC, así como sus efectos en inflamación glomerular y glomeruloesclerosis contribuyen a la lesión renal. El abuso de COC se ha asociado a diversas formas de fallo renal agudo y a trastornos ácido-base o alteraciones electrolíticas. La insuficiencia renal aguda descrita en consumidores de COC puede ser también secundaria a rabdomiólisis intensa. El cuadro se presenta con necrosis tubular aguda, elevación de la uremia y creatininemia, riñones de tamaño normal y diuresis conservada. También puede producirse infarto por oclusión de la arteria renal. Así mismo, la COC puede facilitar la progresión a una insuficiencia renal crónica.

A **nivel endócrino**, en los consumidores varones se ha descripto ginecomastia e impotencia con dificultades tanto para la erección como para la eyaculación y en consumidores crónicos, pérdida de la libido. En las mujeres consumidoras puede aparecer amenorrea, infertilidad y galactorrea. La dopamina a través de la vía tuberoinfundibular inhibe la secreción de prolactina. La COC al producir depleción dopaminérgica impide el control inhibitorio resultando en una elevación de la secreción de prolactina que produciría galactorrea en varones y en mujeres no gestantes. Estas complicaciones suelen persistir durante un largo periodo de tiempo posterior a la interrupción del consumo.

Anorexia: se produce principalmente por un efecto a nivel del sistema nervioso central, aunque puede también encontrarse asociada a cualquier otra alteración orgánica producida por COC. Actuando a nivel central, probablemente en el hipotálamo lateral, la COC puede suprimir el apetito y producir importante pérdida de peso.

A **nivel digestivo** produce náuseas, vómitos y diarrea. También puede producir complicaciones isquémicas graves, aunque son menos frecuentes, como úlceras gastroduodenales con hemorragia y perforación o colitis isquémica. El mecanismo exacto de la isquemia intestinal se desconoce, pero se sabe que la COC bloquea la recaptación de noradrenalina lo que provoca vasoconstricción mesentérica y posterior isquemia tisular localizada que puede causar la perforación intestinal.

A **nivel hepático**, la COC es una toxina específica, aunque la relación con el daño hepático es poco clara. Se metaboliza mediante una vía oxidativa microsómica que provoca la aparición de metabolitos que actúan como radicales libres, destacando entre ellos el ya mencionado cocaetileno. Las lesiones hepáticas agudas tóxicas por COC son de tipo citolítico. La toxicidad hepática se ve aumentada por el consumo simultáneo de alcohol u otras drogas.

A **nivel metabólico**, puede dar hipertermia maligna por un desajuste del control dopaminérgico de la temperatura. Se puede presentar también rigidez y agitación. Aunque es raro y muy grave puede haber rhabdomiólisis, generalmente por administración intravenosa o por *crack*.

A **nivel ocular** puede producir midriasis, vasoconstricción conjuntival y nistagmo vertical.

En cuanto al **embarazo, feto y recién nacido** el consumo de COC durante el embarazo se asocia a un riesgo elevado de aborto, de muerte fetal intraútero, de desprendimiento placentario y de prematuridad, con inmadurez fetal. Los niños tienden a nacer con menor peso y con menor perímetro cefálico. Además, el síndrome de muerte súbita neonatal es muy elevado (15 %). La COC atraviesa la placenta y produce efectos nocivos en el feto, especialmente lesiones cerebrales isquémicas, que puede ser causa de muerte intrauterina o de daño cerebral definitivo en la vida extrauterina. Las malformaciones congénitas son más frecuentes. La COC pasa a la leche materna, aunque sus efectos sobre el lactante no se conocen. El consumo de *crack* en la misma habitación en la que está el niño puede tener efectos perjudiciales sobre él.

1.1.7 Efectos de la COC a nivel cardiovascular

La primera descripción de toxicidad cardíaca secundaria al consumo de COC se reportó en 1978 y una revisión exhaustiva de la literatura científica pone de manifiesto que el uso de COC se ha asociado a prácticamente todos los tipos de toxicidad cardíaca [5].

La exposición habitual o eventual a la COC causa toxicidad en el aparato cardiovascular por diversos mecanismos. Estos efectos son complejos ya que, como se conoce, el consumo de COC conlleva un aumento de la actividad adrenérgica. No obstante, también se sabe que el primer uso que se le dio a la COC fue por su acción anestésica, puesto que al bloquear la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio produce un bloqueo de la conducción nerviosa, lo que deprime los parámetros cardiovasculares [9]. Estos dos hechos, que a priori pueden parecer contradictorios, tienen efectos a nivel cardiovascular. De estas dos acciones primarias y opuestas, la actividad simpática incrementada predomina con dosis bajas de COC, mientras que las acciones anestésicas locales son más manifiestas con dosis más altas [10]. Por todo lo expuesto, no se conocen con exactitud todos los mecanismos por los que la COC tiene efectos cardiovasculares [11]. Los diferentes efectos de la COC a nivel del corazón y las estructuras vasculares se resumen en la Tabla 2.

Una dosis endovenosa importante de COC puede producir la muerte inmediata por arritmias, infarto agudo de miocardio (IAM) o insuficiencia cardíaca (IC) producida por depresión directa del músculo cardíaco [12].

Produce desajuste entre suministro y demanda de O ₂ en el miocardio	Empeora el rendimiento miocárdico	Produce enfermedades cardiovasculares	Produce puntos finales clínicos cardiovasculares
↑ FC	↓ FEy	Arritmias	IAM
↑ PA	↑ el VFS	Prolongación QT	Muerte súbita
↓ Diámetro coronario	↑ la PFS	Trombosis	IC congestiva
↓ Flujo sanguíneo coronario	Prolonga tiempo de desaceleración	Aterosclerosis	Miocardiopatía
	↑ hipertrofia VI	Disfunción endotelial	Disección aórtica
		Enfermedad microvascular	Endocarditis

Tabla 2 – Efectos cardiovasculares de la COC

Ref.: FC (frecuencia cardíaca) FEy (fracción de eyección) PA (Presión arterial) IAM (Infarto agudo de miocardio) VFS (volumen de fin de sístole) PFS (presión de fin de sístole) IC (insuficiencia cardíaca) VI (ventrículo izquierdo)

El IAM es la consecuencia cardíaca más frecuente del abuso de COC. Casi el 90% de los pacientes con infarto asociado con el consumo de COC son hombres [13]. De hecho, un perfil típico de un paciente con IAM inducido por COC es el de un hombre joven, con factores de riesgo mínimos o nulos de enfermedad de las arterias coronarias [14]. Este perfil sin embargo, se ha modificado en los últimos años debido al envejecimiento de la población que lleva consumiendo COC durante muchos años. La mayoría de los pacientes desarrollan dolor en el pecho en cuestión de minutos; sin embargo, se ha informado de IAM hasta 15 horas después del consumo de COC [15]. La aparición de IAM no está relacionada estrictamente con la dosis de COC ingerida, la frecuencia de su consumo ni la vía de administración.

Se pueden diferenciar cuatro principales modelos fisiopatológicos que explican el desequilibrio que se produce entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdico, ya sean de forma aguda o crónica.

En **primer lugar**, juega un rol clave el **incremento de la demanda de oxígeno** debido a una desmesurada activación del sistema simpático como ya se describió. Los efectos simpaticomiméticos de la COC hacen que aumente la demanda de oxígeno debido a la concentración de noradrenalina y dopamina en el espacio sináptico. Este acúmulo de noradrenalina es el causante de la mayoría de los efectos de la COC, así como de las complicaciones agudas que esta genera. Estos efectos producen cronotropismo e inotropismo positivo (aumento de la FC y de la PA), además de un aumento en la contractilidad miocárdica del ventrículo izquierdo (VI), lo que se ve potenciado por el aumento de la FC y de la PA [16]. Todo esto, unido a una situación de vasoconstricción [17], produce isquemia y/o necrosis

miocárdica. Los efectos nocivos de la COC sobre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio se ven exacerbados por el tabaquismo concomitante [18].

En **segundo lugar**, se produce una **vasoconstricción de las arterias coronarias** también debida a la estimulación adrenérgica, sobre todo en los receptores alfa. Además, la COC estimula la liberación de endotelina-1, un potente vasoconstrictor, de las células endoteliales [19] e inhibe la producción de óxido nítrico, que es el principal vasodilatador producido por dichas células [20]. Como consecuencia de la vasoconstricción, disminuye el flujo coronario y se produce la isquemia miocárdica y/o IAM. Se ha demostrado en estudios experimentales que se puede inducir vasoconstricción coronaria en pacientes que reciben una pequeña dosis (2 mg/kg) de COC nasal. Sin embargo, las pruebas de provocación con ergonovina en pacientes con isquemia e infarto inducidos por COC han fracasado casi uniformemente en provocar vasoespasmo. Por lo tanto, estos pacientes difieren fisiopatológicamente de aquellos con angina de Prinzmetal [14].

Relacionado con el mismo motivo, puede suceder un vasoespasmo coronario por la estimulación simpática que ocurre de forma súbita tras el consumo de COC, provocando la isquemia miocárdica. Por un lado, el paciente puede tener arterias coronarias sanas y que se produzca un vasoespasmo tras el consumo puntual. En este caso, en el momento de realizar un cateterismo cardiaco es frecuente que no se encuentren lesiones obstructivas en los vasos y que estos estén sanos. Por el otro lado, se puede observar un vasoespasmo en aquellos consumidores crónicos de COC, pero en este caso, estaría relacionado y explicado por la disfunción endotelial. El vasoespasmo coronario inducido por la COC ocurre en segmentos de arteria coronaria normal (no enfermo), pero es más pronunciado en aquellos con enfermedad aterosclerótica [21].

Se ha sugerido en varios estudios que el consumo crónico de COC provoca daño endotelial [22], originando una pérdida de la inhibición de la agregación plaquetaria, así como una disminución de su capacidad vasodilatadora. Esta disfunción endotelial se explica por el descenso del óxido nítrico. Esta alteración tiene un papel muy importante puesto que favorece el paso de lipoproteínas de baja densidad y de leucocitos, potenciando el desarrollo y progresión de la placa de ateroma y favoreciendo la aparición de una aterosclerosis acelerada.

En **tercer lugar**, existen teorías sobre la **acción procoagulante y trombogénica** de la COC como posible mecanismo de producción de isquemia miocárdica. La trombosis inducida por COC es un mecanismo importante en el desarrollo de IAM en presencia de arterias coronarias normales o enfermas. Las autopsias de estos pacientes revelan con frecuencia oclusión trombótica de arterias coronarias normales y ateroscleróticas. La teoría del efecto procoagulante reside en que los pacientes con trombosis arterial relacionada con el consumo de COC presentan un déficit de antitrombina 3 y proteína C, cuyas concentraciones se

normalizan al abandonar el consumo de la droga. La actividad plaquetaria también se encuentra elevada en los pacientes consumidores de COC [23-24], provocada por la ya mencionada disfunción endotelial. Estudios experimentales han demostrado que la COC activa la adhesividad y la agregación plaquetaria y potencia la producción de tromboxano plaquetario [25]. Kugelmass utilizó un análisis de citometría de flujo de sangre completa a la que añadió COC para detectar plaquetas activadas [26]. El mecanismo probablemente se debe a que la acción de la COC sobre el endotelio hace que se libere factor de Von Willebrand [27], glucoproteína encargada de intervenir en las fases iniciales de hemostasia. Al aumentar su secreción, se incrementa la agregabilidad plaquetaria, con la consiguiente posible formación de un trombo. La COC también acrecienta la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno y los niveles de fibrinógeno.

En **cuarto lugar**, varios informes de autopsias indican una mayor prevalencia de **aterosclerosis coronaria acelerada** en la cardiopatía isquémica asociada temporalmente con el consumo de COC. Mediante estudios con ultrasonido intracoronario se ha observado hiperplasia de la íntima y aterosclerosis prematura de vasos coronarios epicárdicos en pacientes jóvenes con IAM mortal después del consumo de COC. Examen de muestras de biopsia endomiocárdica de pacientes con dolor torácico inducido por COC han mostrado un marcado engrosamiento de los pequeños vasos coronarios, lo que sugiere una lesión arterial previa. Los estudios en conejos alimentados con una dieta con 0.5% de colesterol e inyectados con solución salina con COC mostraron que aquellos expuestos a la COC desarrollaron lesiones ateroscleróticas en la aorta torácica con aumento de la síntesis de colágeno aórtico y de proteínas no colágenas [28].

Están descritas diferencias entre los IAM de no consumidores de COC y los consumidores. El IAM en los pacientes del primer grupo y con factores de riesgo tradicionales suele deberse a fisura o rotura de la placa con hemorragia de esta última, lo que precipita la trombosis. Por el contrario, el IAM en pacientes consumidores de COC implica trombosis intracoronaria superpuesta a placas fibrosas ricas en células de músculo liso sin rotura ni hemorragia [29]. Además, las placas ateroscleróticas en pacientes que consumen COC presentan inflamación medial o de la íntima (principalmente linfocitos y células plasmáticas) y mastocitos adventiciales, mientras que en los pacientes no consumidores tal patrón inflamatorio de la pared arterial puede estar ausente.

En resumen, la COC provoca isquemia de miocardio e infarto por múltiples factores. Una posibilidad es que el consumo de COC provoque un espasmo coronario focal o difuso en arterias coronarias normales o ateroscleróticas, resultante en un estasis sanguíneo con formación de trombos, y el efecto de la COC en el aumento de la agregabilidad plaquetaria también contribuiría a la formación de trombos. El uso prolongado es capaz de provocar episodios

repetitivos de espasmo y esto puede causar daño endotelial y la posterior aceleración de la aterosclerosis.

1.1.8 Otras complicaciones cardiovasculares

El consumo de COC también está implicado en la aparición de otras enfermedades cardiovasculares que afectan a determinadas áreas cardíacas.

Está relacionado con **endocarditis** debido a la proliferación bacteriana ocasionada por las lesiones vasculares y daños valvulares. Se ha observado una asociación entre el consumo de COC y la endocarditis en las poblaciones que abusan de drogas intravenosas [30]. Se ha informado que el consumo de COC, en comparación con otras drogas, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de endocarditis. No se explica por qué el uso de COC podría predisponer a la endocarditis más que otras drogas inyectadas. Es obvio, pero la asociación podría reflejar patrones de uso, diferencias en la flora bacteriana o quizás un efecto más directo de la COC misma. La forma en que se prepara la COC para su inyección podría explicar el mayor riesgo de endocarditis. Por ejemplo, la heroína se "cocina" para disolverla antes de la inyección y la COC no. Por otro lado, el estrés predispone a la endocarditis. El consumo de COC y la adicción constituyen un estrés fisiológico intenso. Quizás las elevaciones de la FC y la PA sistémica que acompañan al consumo de COC inducen lesiones valvulares y vasculares que predisponen a la invasión bacteriana. Además, la COC, a través de mecanismos desconocidos, puede desempeñar un papel más directo en la patogénesis de la endocarditis. Tal vez el uso prolongado cause daño valvular intersticial o endotelial sutil, conducente al depósito de plaquetas y fibrina, el supuesto desencadenante de la endocarditis infecciosa [31]. A diferencia de la endocarditis asociada con otras drogas ilícitas, las válvulas cardíacas izquierdas pueden infectarse con mayor frecuencia en los consumidores de COC que desarrollan endocarditis.

También puede causar **miocarditis** y **miocardiopatías**. Se ha demostrado que la COC causa una depresión aguda de la función miocárdica [32]. Un número creciente de informes clínicos han establecido que la COC puede deprimir la función ventricular directamente, incluso en ausencia de IAM. Esta disfunción ventricular se debería al efecto tóxico directo de la COC sobre el músculo cardíaco, a la miocarditis o a ambos. Además de sus efectos agudos en el miocardio, la COC ha sido implicada como causa de disfunción miocárdica crónica. Sin embargo, el daño puede ser totalmente reversible y en estos casos el compromiso se atribuye a un efecto tóxico directo de los niveles elevados de catecolaminas circulantes sobre los miocitos cardíacos [32].

Se ha informado con frecuencia de miocarditis en consumidores de COC que mueren por causas relacionadas con las drogas. El examen histológico del tejido miocárdico de 40 pacientes con fallecimientos relacionadas con la COC reveló miocarditis activa en el 20% de los casos [33]. Se desconoce su causa; sin embargo, los agentes infecciosos son un posible factor

primario o contribuyente. Los cortes histológicos no mostraron bacterias, hongos ni inclusiones virales, pero no estaban disponibles los datos serológicos de estos pacientes. La presencia de infiltraciones de eosinófilos puede representar una miocarditis por hipersensibilidad secundaria a COC o contaminantes asociados. También se han encontrado a menudo metales pesados cardio tóxicos, como por ejemplo el manganeso, en preparados callejeros de COC. En consumidores crónicos, estos metales pesados también contribuirían al desarrollo de una miocardiopatía relacionada con la COC [33].

Por otra parte, el consumo de COC puede desencadenar **arritmias cardíacas**, presumiblemente debido a un estado simpático incrementado y a los efectos directos de esta droga en el corazón. Se han propuesto varios mecanismos para las arritmias cardíacas inducidas por la COC: 1) alteración del automatismo miocárdico por efecto directo sobre el miocardio; 2) desregulación autonómica por estimulación adrenérgica y neuro humoral incrementada; 3) inducción de isquemia con alteraciones eléctricas resultantes y 4) potenciación de arritmias por mecanismos de reentrada.

Debido a la alteración de la estabilidad eléctrica cardíaca la COC se asocia a todo tipo de arritmias (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular y supraventricular, bloqueo aurículo ventricular, etc.).

Puede presentarse **disección aórtica**, debido al excesivo aumento de la PA sistémica como mecanismo desencadenante. Junto a las arritmias malignas, al IAM y a la hemorragia cerebral, la disección aórtica puede ser causa de muerte súbita en los consumidores de COC. Se demostró que la COC induce apoptosis de las células del músculo liso vascular y necrosis quística de la media [34], con el consiguiente debilitamiento de la pared vascular [35]; un hallazgo patológico que también podría servir para explicar la disección de las arterias coronarias [36] y carotídeas [37] relacionada con la COC.

1.2 Infarto agudo de miocardio

El término IAM se emplea cuando hay evidencia de necrosis o daño miocárdico (definido como la elevación de biomarcadores cardíacos, preferentemente troponinas cardíacas, a valores superiores al percentil 99 del límite superior de referencia), en un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica [38]. La rotura de una placa aterosclerótica y la posterior formación de trombos, que conducen a una reducción del flujo sanguíneo al miocardio, es la fisiopatología subyacente clásica del IAM.

Se deben aplicar de manera inmediata estrategias de tratamiento, como la reperfusión, en aquellos pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) que son aquellos que sufren dolor torácico persistente u otros síntomas que indiquen isquemia y en el electrocardiograma (ECG) se constatan hallazgos compatibles con elevación del segmento ST en al menos 2 derivaciones contiguas. En estos pacientes, en la gran mayoría de los casos, se

detecta una oclusión completa de una arteria coronaria y la reperfusión, como se verá más adelante, debe ser llevada a cabo de manera inmediata. Mientras que, si no hay elevación del segmento ST, se los designa como pacientes con IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST). En estos, por lo general hay una lesión suboclusiva, severa, que compromete marcadamente la luz del vaso coronario, pero no requiere estrategias de reperfusión inmediatas.

Aparte de estas 2 categorías, el IAM se clasifica en distintos tipos dependiendo de las características patológicas, clínicas y pronósticas. A pesar de que la mayoría de los IAMCEST se clasifican como IAM de tipo I (en donde existe evidencia de trombos coronarios), algunos IAMCEST entran en otras categorías. El IAM, incluso cuando se presenta como IAMCEST, también puede ocurrir en ausencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) en la cinecoronariografía (CCG) [39]. Este tipo de IAM se denomina “infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva” (se lo indica MINOCA por su nombre en inglés).

1.2.1 Epidemiología del IAMCEST

En todo el mundo la EAC es la causa más frecuente de muerte y su frecuencia está en aumento, salvo en países de primer mundo, donde en las últimas 3 décadas se ha observado una tendencia general a la reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria [40]. Esta última causa casi 1.8 millones de muertes al año en Europa, lo que corresponde al 25% de todos los decesos en dicho continente, con grandes variaciones entre países [41]. El registro más exhaustivo de IAMCEST probablemente sea el realizado en Suecia, donde la incidencia de IAMCEST fue de 58/100.000 habitantes en 2015. En otros países europeos la tasa de incidencia anual varió entre 43 y 144 por cada 100.000 habitantes. Las tasas de incidencia ajustadas recogidas en Estados Unidos disminuyeron de 133/100.000 en 1999 a 50/100.000 en 2008. La incidencia del IAMCEST muestra un patrón constante en afectar con mayor frecuencia a personas más jóvenes que a las de mayor edad con una cierta preponderancia en los varones respecto de las mujeres [42,43].

La mortalidad del IAMCEST está influida por muchos factores, entre ellos la edad avanzada, el grado de IC al ingreso al Hospital, el retraso en la aplicación del tratamiento de reperfusión, el disponer de una red de atención del IAMCEST coordinada con el sistema de emergencias médicas (SEM), el tipo de tratamiento instaurado, los antecedentes de IAM, la presencia de diabetes mellitus (DM), la insuficiencia renal, el número de arterias coronarias afectadas y la fracción de eyección (FEy) del VI. Varios estudios recientes han subrayado un descenso en la mortalidad aguda y a largo plazo después de un IAMCEST, en paralelo con un aumento de las terapias de reperfusión, la intervención coronaria percutánea (ICP), el tratamiento antitrombótico moderno y la prevención secundaria [44-46]. A pesar de esto, sigue siendo importante; la mortalidad hospitalaria de los pacientes con IAMCEST no seleccionados de los registros nacionales de los países de la Unión Europea varía entre el 4 y el 12% [47], mientras

que la mortalidad al año de los pacientes con IAMCEST de registros angiográficos es del 10% aproximadamente [48,49].

Aunque la EAC se desarrolla en las mujeres una media de 7-10 años más tarde que en los varones, el IAM sigue siendo una de las causas más importantes de muerte de las mujeres. Los síndromes coronarios agudos (SCA) en general son 3 o 4 veces más frecuentes en los varones menores de 60 años, pero a partir de los 75 años la mayoría de estos pacientes son mujeres [50]. Las mujeres suelen presentar síntomas atípicos (hasta un 30% de los casos en algunos registros) [51] y el IAM suele manifestarse más tarde que en los varones [52,53]. Por ello es muy importante estar alerta para identificar el IAM en mujeres con síntomas de posible origen isquémico.

1.2.2 Diagnóstico inicial del IAMCEST

La atención del IAMCEST, incluidos el diagnóstico y el tratamiento, comienza desde el momento del primer contacto médico (PCM). Se recomienda establecer una estrategia regional y nacional de reperfusión para maximizar su eficacia. En primer lugar, es preciso establecer el diagnóstico de IAMCEST. Este se basa habitualmente en la presencia de síntomas (ej. dolor torácico persistente) y signos típicos y hallazgos en el ECG de 12 derivaciones que indiquen isquemia miocárdica sugestiva de oclusión coronaria. Algunos pacientes presentan síntomas menos típicos, como falta de aire, náuseas o vómitos, fatiga, palpitaciones o síncope [54]. El alivio del dolor tras la administración de nitroglicerina (NTG) puede conducir a error y no se recomienda como maniobra diagnóstica [55]. Si el dolor cede tras la administración de NTG, es necesario realizar otro ECG de 12 derivaciones. La completa normalización del segmento ST tras la administración de NTG, junto con el alivio de los síntomas, indica probablemente espasmo coronario, con o sin IAM asociado. En estos casos, se recomienda realizar una CCG temprana, idealmente en las primeras 24 horas. Otros indicios importantes para interrogar en los pacientes son el antecedente de infarto previo, antecedentes de ICP, antecedentes de cirugía de revascularización miocárdica (CRM) entre otros.

Para todo paciente con sospecha de IAMCEST, se recomienda comenzar tan pronto como sea posible la monitorización electrocardiográfica del ritmo cardíaco con equipos llamados monitores-cardiodefibriladores para detectar arritmias potencialmente mortales y proceder con la desfibrilación eléctrica si fuera necesario. En caso de sospecha de IAMCEST, el ECG se debe obtener en el momento del PCM y debe ser correctamente interpretado para facilitar el diagnóstico precoz y su clasificación [56-60].

Para los pacientes con sospecha clínica de isquemia miocárdica y elevación del segmento ST, se debe iniciar el tratamiento de reperfusión lo antes posible [61]. Si el ECG es ambiguo o no muestra evidencia clara de IAM, se debe repetir el ECG y, cuando sea posible, compararlo con registros anteriores. Si la interpretación prehospitalaria del ECG no es factible

en el punto de atención, se recomienda la transmisión (por cualquier método) del ECG a un centro de referencia que logre definir el diagnóstico.

Los criterios electrocardiográficos se basan en cambios de las corrientes eléctricas del corazón (medidas en milivoltios). La calibración estándar del ECG es 10 mm/mV (milímetros/milivoltios). Por lo tanto, 0,1 mV equivale a 1 mm en el eje vertical. Para simplificar, las desviaciones del ECG se expresan en milímetros según la calibración estándar.

En un contexto clínico apropiado, la elevación del segmento ST (medida en el punto J) puede indicar el desarrollo de una oclusión coronaria aguda cuando existen en al menos 2 derivaciones contiguas una elevación del segmento ST $\geq 2,5$ mm en los varones menores de 40 años, ≥ 2 mm en los de 40 o más o $\geq 1,5$ mm en las mujeres en las derivaciones V1-V2-V3 o ≥ 1 mm en las otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del VI o bloqueo completo de la rama izquierda [BCRI])[38]. En pacientes con IAM en la cara inferior del corazón, se recomienda registrar las derivaciones precordiales derechas (V3R y V4R) en busca de la elevación del segmento ST e identificar el infarto del ventrículo derecho (VD) concomitante. Asimismo, la depresión (fenómeno inverso a la elevación) del segmento ST en las derivaciones V1-V3 indica isquemia miocárdica, especialmente cuando la onda T es positiva (equivalente a la elevación del segmento ST), y la confirmación de una elevación del segmento ST $\geq 0,5$ mm registrada en las derivaciones V7-V9 se considera un medio para identificar el IAM de cara posterior. La presencia de ondas Q de necrosis en el ECG no debe influir necesariamente en las decisiones sobre la estrategia de reperfusión. El diagnóstico por ECG puede ser más difícil en algunos casos que, no obstante, requieren atención y estratificación inmediatas. Entre ellos: 1) BCRI, 2) paciente con marcapasos ventricular, 3) pacientes con IAM de cara posterior y 4) obstrucción del tronco de la coronaria izquierda (TCI).

1.2.3 Tratamiento inicial del IAMCEST

El alivio del dolor es de extrema importancia no solo por razones humanitarias, sino también porque el dolor se asocia con la activación simpática que causa vasoconstricción y aumenta la carga de trabajo del corazón. Los analgésicos más utilizados en este contexto son los opiáceos intravenosos con ajuste de dosis (p. ej., morfina). Sin embargo, el uso de morfina se asocia con una absorción más lenta, un retraso de la acción y una disminución de los efectos de los antiagregantes plaquetarios orales (como clopidogrel, ticagrelor y prasugrel), que pueden originar el fracaso del tratamiento en individuos susceptibles [62-64]. El oxígeno está indicado para pacientes hipóxicos con una saturación arterial de oxígeno (SaO₂) < al 90%. Hay alguna evidencia de que la hiperoxia puede ser perjudicial para los pacientes con IAM, posiblemente debido a un aumento del daño miocárdico [65-68]. Por lo tanto, no se recomienda la administración sistemática de oxígeno cuando la SaO₂ sea $\geq 90\%$. La ansiedad es una respuesta

natural al dolor y las circunstancias que un IAM implica. Es muy importante dar seguridad a los pacientes y sus allegados. Se puede considerar la administración de un tranquilizante suave (normalmente una benzodiacepina) a los pacientes muy ansiosos. En especial, en pacientes con SCA relacionado con el consumo de COC, los mismos deben recibir benzodiazepinas intravenosas como tratamiento temprano [69,70].

1.2.4 Logística de la atención prehospitalaria en el IAMCEST

Desde el año 2006 en los EEUU [71] y desde el año 2008 [72] en Europa se han desarrollado diferentes iniciativas para lograr una rápida atención del paciente con IAMCEST a los fines que se lleve a cabo un diagnóstico precoz y a posteriori, de manera inmediata, el tratamiento de reperfusión de la arteria ocluida relacionada con el infarto. El concepto de reconocer precozmente el diagnóstico y por ende iniciar el tratamiento que permita desobstruir la arteria responsable, comenzó a jugar un rol clave.

Retrasos en el diagnóstico: desde hace muchos años se pone especial foco y énfasis en evitar los retrasos en la implementación de las terapias de reperfusión de estos pacientes. Dichos retrasos representan el indicador de calidad asistencial más fácil de cuantificar en el IAMCEST; deben registrarse en todos los sistemas de salud que atienden a pacientes con IAMCEST y se deben revisar periódicamente para asegurar que se cumplan y de esa manera se mantengan los indicadores de calidad asistencial. Cuando no se alcanzan los objetivos, se debe tomar medidas para mejorar el funcionamiento del sistema. Los tiempos que se deben medir son los que se describen en la Figura 6.

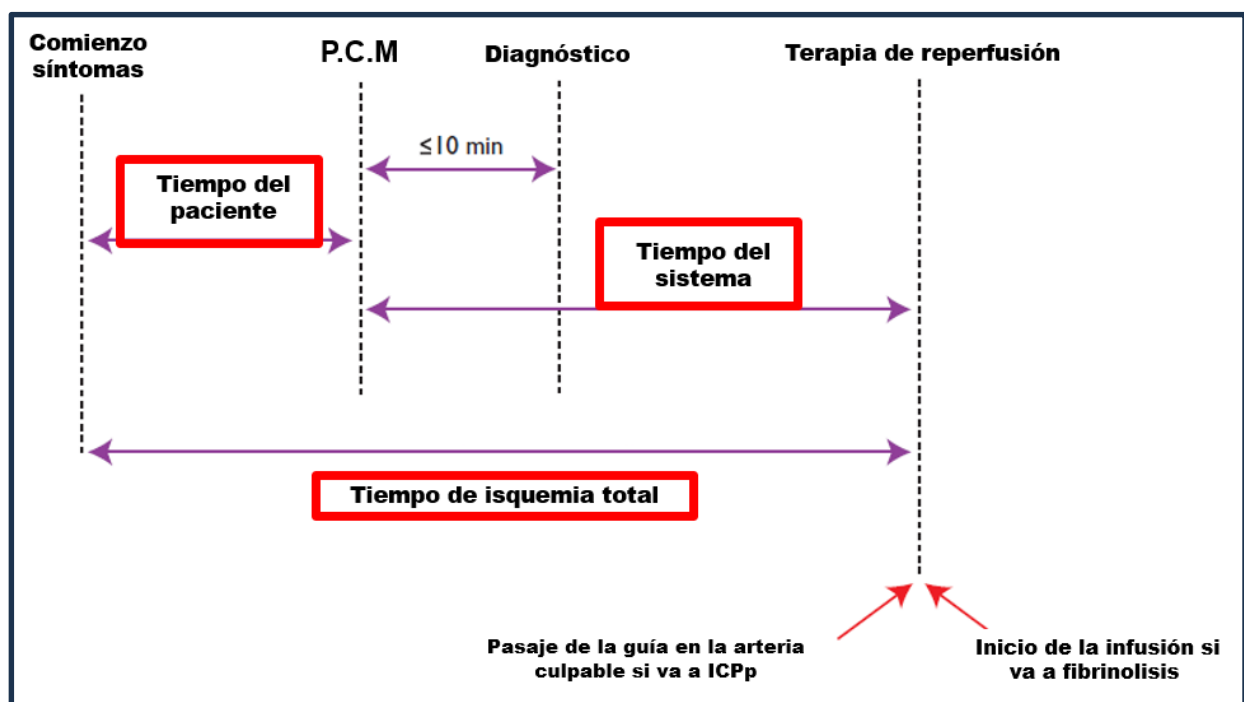


Figura 6: Tiempos de medición en la atención del IAMCEST

Tiempo del paciente: es el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta que se produce el PCM.

PCM: es el momento en que el paciente es evaluado inicialmente por un médico, paramédico, enfermero u otro trabajador capacitado de los SEM o de una guardia hospitalaria (Departamento de urgencias) que puede obtener e interpretar el ECG (lo que define el diagnóstico de IAMCEST) y realizar las intervenciones iniciales (por ejemplo, desfibrilación).

Tiempo del sistema: es el tiempo transcurrido desde el PCM hasta el inicio de la estrategia de reperfusión disponible a implementar.

Tiempo de isquemia total: es la suma del tiempo del paciente más el tiempo del sistema y es el que realmente marcará el pronóstico del paciente ya que debe ser el menor tiempo posible.

Se deben articular todos los esfuerzos posibles para disminuir, como sea, los tiempos. Para minimizar el retraso del paciente, se recomienda aumentar la conciencia pública sobre como reconocer los síntomas comunes de un IAM y como llamar al SEM.

Todos los componentes del retraso del sistema influyen en la calidad de la atención. En hospitales y guardias de urgencias en los que se atienden a pacientes con IAMCEST, el objetivo es reducir el retraso entre el PCM y el diagnóstico a ≤ 10 minutos. El diagnóstico de IAMCEST se refiere al momento en que se interpreta el ECG con elevación del segmento ST o equivalente y se lo considera el momento cero para establecer el tratamiento adecuado. El retraso del sistema es más susceptible que el retraso del paciente a las modificaciones mediante medidas de tipo organizativo y es un predictor de los resultados [73]. Cuando se establece el diagnóstico de IAMCEST en un contexto prehospitalario, la activación inmediata de la Sala de Hemodinamia (donde se llevará adelante la estrategia de reperfusión) para derivar al paciente de manera directa para realizar la CCG y la ICP no solo reduce el retraso del tratamiento, sino también la mortalidad de los pacientes [74-77]. A la ICP en el contexto del IAMCEST se le denomina primaria (ICPp). Cuando el SEM establece el diagnóstico de IAMCEST en un contexto prehospitalario y el paciente es derivado a la Sala de Hemodinamia, el traslado debe ser directo sin pasar por el Departamento de urgencias. Esta acción puede reducir 20 minutos el tiempo desde el PCM hasta el paso de la guía en la arteria coronaria ocluida [78]. En cuanto a los pacientes que se presentan o son derivados a centros que no tienen capacidad de hacer CCG e ICPp, el tiempo entre el ingreso y la salida, definido como el tiempo transcurrido entre la llegada del paciente al hospital hasta su traslado en ambulancia hacia un centro con capacidad de ICP, es una nueva medida de calidad asistencial y se recomienda una duración ≤ 30 minutos para acelerar el tratamiento de reperfusión [79].

Sistema de emergencias médicas: es importante disponer de un SEM con un único número telefónico fácil de recordar y bien publicitado (cosa que no ocurre en nuestro país) para acelerar la activación de la alerta. Se debe evitar que existan otros circuitos paralelos que se encarguen de la derivación y el traslado de los pacientes con IAMCEST. El sistema de ambulancias desempeña un papel crítico en la atención precoz de los pacientes con IAMCEST, ya que no solo es un medio de transporte, sino también el lugar donde se produce el diagnóstico, la estratificación y el tratamiento inicial [80,81]. Todas las ambulancias del SEM deben estar equipadas con sistemas de monitorización de ECG, cardiodefibriladores y, por lo menos, una persona entrenada en reanimación cardio pulmonar [82]. El personal de ambulancias debe saber registrar un ECG e interpretarlo.

Organización en redes: el tratamiento óptimo del IAMCEST debe basarse en la utilización de redes entre hospitales con varios niveles de tecnología conectados por un servicio eficiente y priorizado de ambulancias.

El objetivo de estas redes es proporcionar una atención médica óptima, reducir los retrasos y, por lo tanto, mejorar los resultados clínicos. Los cardiólogos deben colaborar activamente con todos los agentes implicados, especialmente con los médicos de urgencias, a la hora de establecer estas redes. Las principales características de estas redes son: 1) definición clara de las áreas geográficas de responsabilidad; 2) protocolos escritos y compartidos, basados en la estratificación del riesgo y el transporte con personal médico, de enfermería o paramédico entrenado, en ambulancias o helicópteros adecuadamente equipados; 3) clasificación prehospitalaria de los pacientes con IAMCEST, para su traslado a centros adecuados, evitando derivar a los pacientes a hospitales sin ICP o sin un programa de ICPp, con servicio ininterrumpido (24 horas, 7 días a la semana); 4) al llegar al hospital de destino el paciente debe ser trasladado de manera directa a la Sala de Hemodinamia, sin pasar por la guardia ni por la unidad coronaria; 5) los pacientes que llegan a un hospital sin capacidad de ICP y que están esperando el traslado para ICPp o de rescate tienen que ser atendidos en un área con monitoreo cardíaco y personal entrenado; 6) si por algún motivo el diagnóstico no se ha realizado en la ambulancia y esta llega a un hospital sin capacidad de ICP, la ambulancia debe esperar el diagnóstico y, si se confirma el IAMCEST, debe continuar el traslado del paciente hasta un centro con capacidad de ICP. Para maximizar la experiencia del personal, los centros con ICPp deben trabajar sobre la base de disponibilidad permanente para todos los pacientes con IAMCEST. Hay otros modelos, que no son ideales, que incluyen rotaciones semanales o diarias de centros con ICPp o múltiples centros con capacidad de ICP en la misma región.

Se debería permitir que los hospitales que no pueden ofrecer un servicio 24 horas, 7 días a la semana de ICPp solo realicen este tipo de intervenciones en pacientes que han ingresado por otra causa y sufren IAMCEST durante el ingreso. Por lo tanto, los SEM deben transportar a los pacientes con IAMCEST a hospitales con un programa establecido de cardiología

intervencionista disponible permanentemente y, si fuera necesario, sin pasar por un hospital sin capacidad de ICP (si el tiempo de traslado se ajusta a los límites recomendados para ICPp).

1.2.5 Tratamiento de reperfusión del IAMCEST

El objetivo principal en el tratamiento del IAMCEST como se describió anteriormente es desobstruir la arteria responsable del infarto (ARI) de la forma más rápida y efectiva posible. Desde hace más de 40 años existen 2 tipos de tratamientos que han ido perfeccionándose y refinándose pero que en esencia no han cambiado de manera sustancial. Por un lado, 1) estrategia de ICPp que consiste en realizar una CCG de emergencia y luego proceder a una ICPp de la ARI, cuando esta se encuentre ocluida; 2) realizar drogas fibrinolíticas (FBL) de manera intravenosa con la finalidad de lisar el coágulo que ocluye la ARI.

La ICPp es el tratamiento de reperfusión preferido para los pacientes con IAMCEST en las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas, siempre que se pueda realizar rápidamente (que no pasen más de 120 min desde el diagnóstico de IAMCEST) por un equipo de trabajo con experiencia. Este debe estar formado no solo por cardiólogos intervencionistas, sino también por personal de apoyo (enfermeros, técnicos radiólogos, etc.) con un entrenamiento adecuado. Los centros con un alto volumen de procedimientos de ICP tienen menores tasas de mortalidad [83] no solo en estudios aleatorizados, sino también en la práctica clínica real, ya que la ICPp se realiza más rápidamente y tiene menor mortalidad, menos reinfartos y menos ACV [84].

En algunas circunstancias, sin embargo, la ICPp no es una opción inmediata (Sala de Hemodinamia ocupada con otro paciente o angiógrafo descompuesto) y las drogas FBL se pueden iniciar de manera inmediata. Se ha debatido ampliamente en qué medida el retraso hasta la ICP reduce las ventajas de este tratamiento frente a las drogas FBL. No hay estudios que evalúen específicamente este tema, por lo que es preciso interpretar con cuidado los datos de análisis *post-hoc*. En distintos estudios se ha calculado un retraso hasta la ICP de 110 a 120 minutos como tiempo límite, a partir del cual la ICPp pierde ese beneficio inicial.

Si la estrategia de reperfusión son drogas FBL, el objetivo es inyectar el bolo de FBL en los primeros 10 minutos luego de realizado el diagnóstico de IAMCEST.

La Figura 7 presenta los objetivos de tiempo para los pacientes atendidos en contextos prehospitalarios o en centros sin capacidad de realizar ICPp. Si el tiempo que se espera para llevar al paciente a un centro con capacidad de ICPp es mayor de 120 minutos, se deben administrar drogas FBL a fines de intentar abrir la arteria. Tras la administración del FBL, los pacientes deben ser trasladados lo antes posible a un centro con capacidad de ICP. Está indicada una ICP de rescate en caso de fracaso de la fibrinólisis (resolución del segmento ST < 50% a los 60-90 min de la administración de FBL y/o persistencia del dolor) o cuando haya inestabilidad hemodinámica o eléctrica, empeoramiento de la isquemia o dolor torácico persistente,

mientras que, si existen criterios de éxito de la fibrinólisis, la CCG e ICP temprana sistemática está indicada preferiblemente de 2 a 24 h tras la fibrinólisis.

Para los pacientes con una presentación clínica compatible con IAM y un comportamiento del segmento ST no interpretable mediante el ECG, ya sea como bloqueo completo de rama (ya sea derecha o izquierda) o marcapasos ventricular, está indicada la estrategia de CCG y posterior ICPp, si corresponde.

La tabla 3 resume los objetivos más importantes relativos al tiempo en la fase aguda del IAMCEST.

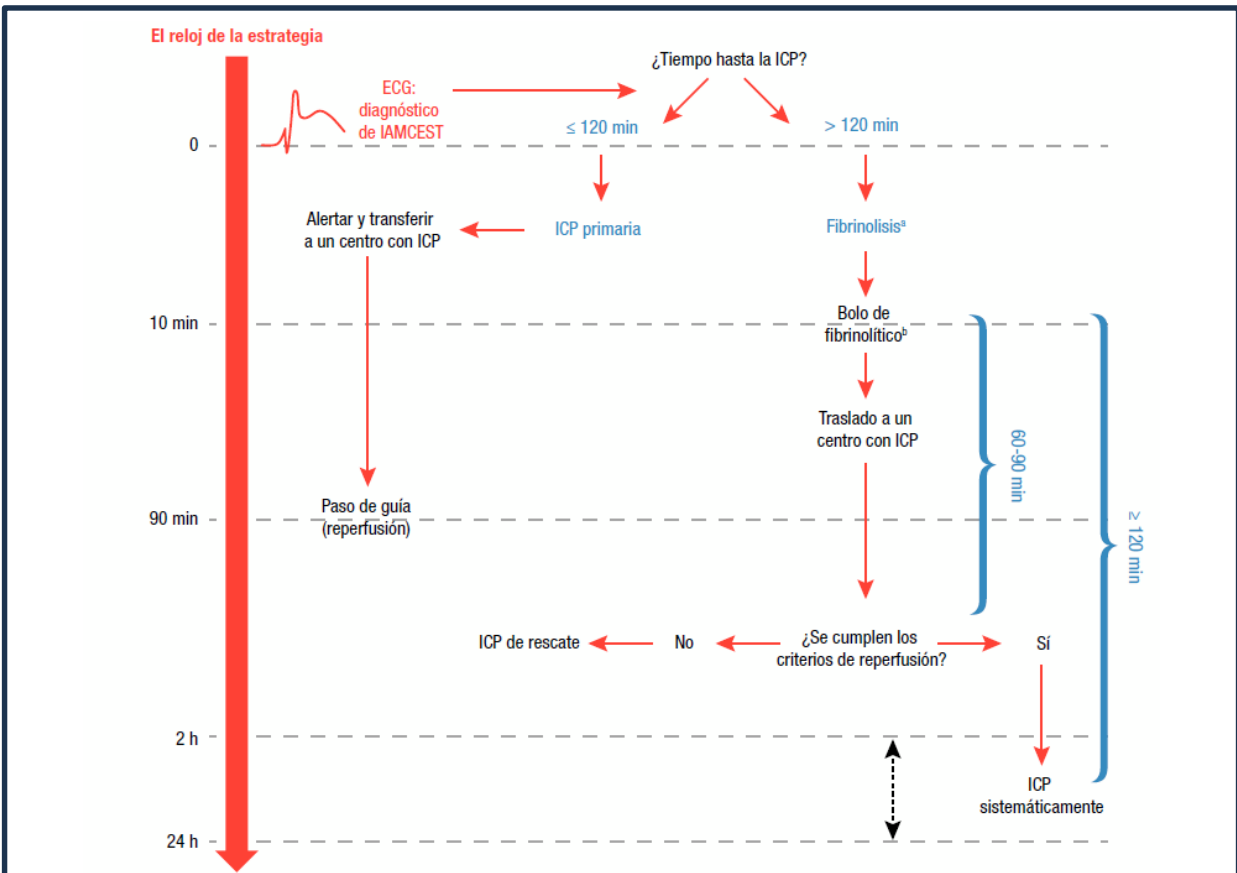


Figura 7 - Tiempos máximos de espera según la selección de la estrategia de reperusión para pacientes que se presentan vía el SEM o en un centro sin ICP

Adaptado de: Ibáñez B, James S, Agewall S y col. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol 2017;70(12):1082.e1-e61.

Intervalos	Objetivos de tiempo
Tiempo máximo desde el PCM hasta el ECG y el diagnóstico	≤ 10 minutos
Máxima demora prevista entre el diagnóstico de IAMCEST y la ICPp (paso de la guía en la coronaria) para escoger entre la estrategia de ICPp o FBL	≤ 120 minutos

Máxima demora entre el diagnóstico de IAMCEST y el paso de la guía en pacientes que se presentan en un centro con capacidad de ICP	≤ 60 minutos
Máxima demora entre el diagnóstico de IAMCEST y el paso de la guía en la coronaria en pacientes trasladados	≤ 90 minutos
Máxima demora desde el diagnóstico de IAMCEST hasta la administración de FBL a pacientes que no pueden cumplir los plazos indicados para la ICPp	≤ 10 minutos
Máxima demora desde el inicio de la FBL hasta la evaluación de su efecto	60-90 minutos
Máxima demora desde el inicio de la FBL hasta la angiografía (si la FBL fue eficaz)	2-24 horas

Tabla 3 - Objetivos más importantes relativos al tiempo en el IAMCEST

1.2.6 Intervencionismo coronario percutáneo en el IAMCEST

1.2.6.1 Vía de acceso para realizar la CCG

En los últimos años, varios estudios han proporcionado evidencia convincente a favor de la vía de acceso radial durante la CCG como el acceso estándar en pacientes con IAMCEST sometidos a ICPp por operadores con experiencia en esta técnica. El estudio MATRIX [85] reclutó a 8.404 pacientes con SCA (el 48% con IAMCEST) aleatorizados a acceso radial o femoral. El acceso radial se asoció con menores riesgos de hemorragia en el lugar de la punción, de complicaciones vasculares y de necesidad de transfusión. Además, lo que es muy importante, también hubo un beneficio significativamente mayor en la mortalidad de los pacientes asignados al acceso radial, lo cual refuerza los resultados de los estudios RIVAL y RIFLE-STEACS [86,87]. En el estudio MATRIX no se observó una interacción significativa entre el tipo de SCA y el beneficio del tratamiento, lo cual indica que se puede extender con confianza los resultados de esta investigación al tratamiento de los pacientes con IAMCEST.

1.2.6.2 Tipo de *stent* implantado en el IAMCEST

El implante de *stents* en la ARI durante la ICPp (luego de la desobstrucción) es la técnica de elección. Comparado con la angioplastia de balón sola (que se llevaba a cabo en la década del 80 del siglo pasado), el implante de *stents* metálicos (SM) se asocia con un menor riesgo de reinfarto y de revascularización del vaso culpable, pero no se asocia con una reducción de la tasa de mortalidad [88]. En los últimos 15 años el uso de *stents* liberadores de droga (SLD) ha demostrado reducir el riesgo de nueva revascularización del vaso responsable, comparado con los SM [89]. Se ha demostrado que los SLD de última generación son más seguros y que su eficacia es igual o mayor que la de los de primera generación, especialmente en lo que se refiere a un menor riesgo de trombosis del *stent* e IAM recurrente. En 2 estudios recientes, el COMFORTABLE-AMI [90] y EXAMINATION [91], los SLD de nueva generación han sido superiores a los SM en pacientes con IAMCEST, sobre todo en cuanto a la necesidad de nueva

reintervención. Los datos de seguimiento a los 5 años del estudio EXAMINATION, muestran una reducción de la mortalidad por todas las causas asociada con el uso de SLD, comparado con los SM [92]. Además, los SLD se asociaron con tasas más bajas de trombosis definitiva del *stent* y de nueva revascularización de la lesión culpable u otras lesiones.

También se ha investigado el diferir el implante de *stents* en la ICPp como una opción para reducir la obstrucción microvascular (OMV) que se puede producir si emboliza el trombo que ocluye la ARI y, de esa manera, conservar la función microcirculatoria. En 2 estudios pequeños se observaron resultados opuestos del efecto de aplazar el implante de *stents* en lo referente a la OMV medida por resonancia magnética cardiaca [93,94]. En uno de mayores dimensiones llamado DANAMI 3-DEFER [95], que incluyó a 1.215 pacientes con IAMCEST, el aplazamiento del implante de *stents* (48 horas después del procedimiento índice) no tuvo efecto alguno en el resultado clínico primario (compuesto de mortalidad por todas las causas, IAM no mortal o revascularización de lesiones en arterias no culpables del IAM debido a isquemia). El aplazamiento del implante de *stents* se asoció a su vez, con mayor necesidad de revascularización del vaso culpable. Con base en estos hallazgos, no se recomienda en la actualidad aplazar sistemáticamente el implante de *stents*.

1.2.6.3 Presencia de trombo y sistema de trombo aspiración

En 1980 DeWood [96] describió la presencia de un trombo coronario en la CCG de la ARI en el 87% de los pacientes en las primeras 4 horas del IAMCEST. El monto y la antigüedad del trombo siempre ha sido asociado a un peor pronóstico. Por otra parte, el mayor tiempo de isquemia (ya sea por demora del paciente o del sistema) también se ha asociado a una mayor carga trombótica y por ende a peor pronóstico. Por lo tanto, la evaluación del trombo durante la CCG inicial puede brindar información muy valiosa. La estimación de carga trombótica en el vaso culpable del infarto se efectúa con la **escala de carga trombótica TIMI** descrita por Gibson [97] (Tabla 4).

Grados de carga trombótica TIMI
Grado 0: sin evidencia angiográfica de trombo.
Grado 1: trombo posible, con densidad de contraste reducida, imagen de lesión con contorno irregular sugerente de trombo, pero no diagnóstico.
Grado 2: trombo definitivo, con dimensión de este \leq a la mitad del diámetro del vaso.
Grado 3: trombo definitivo con dimensión de este mayor a la mitad, pero menor a 2 veces el diámetro del vaso.
Grado 4: trombo definitivo con dimensión superior a 2 veces el diámetro del vaso.

Grado 5: trombo definitivo que ocluye completamente el vaso.

Tabla 4 – Score de carga trombótica

Varios estudios a pequeña escala o unicéntricos y un metaanálisis de 11 estudios pequeños [98] demostraron que el uso sistemático de la aspiración manual del trombo aportaba beneficios durante la ICPp de pacientes con IAMCEST. Más recientemente, 2 grandes estudios (> de 10.000 y > de 7.000 pacientes) [99,100] llamados Taste y TOTAL, controlados y aleatorizados, con suficiente potencia estadística para detectar la superioridad de esta técnica frente a la ICP convencional (sin trombo aspiración), no mostraron ningún beneficio clínico con la estrategia de aspiración “sistemática” del trombo. En el estudio TOTAL surgió de manera adicional un problema de seguridad, debido a un aumento del riesgo de ACV en el grupo de pacientes asignados a trombo aspiración [101].

En el subgrupo de pacientes con mayor carga trombótica (grado 4 a 5 de la clasificación), la aspiración del trombo se asoció con menos muertes por causas cardiovasculares, pero más ACV o accidentes isquémicos transitorios. En los estudios mencionados, el 4-5% de los pacientes incluidos pasó de la ICP sola a la aspiración del trombo, por decisión del médico tratante. Con base en estos datos y los resultados de un reciente metaanálisis [102], no se recomienda la aspiración “sistemática” del trombo, pero se puede considerar para los casos de carga trombótica residual alta después de la apertura de la arteria con una guía o un balón.

1.2.7 Manejo del IAMCEST en la República Argentina y en la región

En nuestro país, como suele ser habitual, desconocemos la realidad de la situación en referencia al IAM ya que se carece de datos y estadísticas oficiales confiables y fidedignas. En febrero de 2015 se firmó una declaración conjunta entre la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), la Federación Argentina de Cardiología (FAC) y el Colegio Argentino de Cardioangiólogos intervencionistas (CACI) con la Iniciativa *Stent for Life* creada en Europa y que venía trabajando intensamente desde el 2008 con un objetivo principal: mejorar el acceso de los pacientes con IAMCEST a la ICPp con el objetivo de reducir la morbimortalidad del mismo.

La Iniciativa *Stent for Life* fue creada como una plataforma en donde todos los actores involucrados en el manejo del IAMCEST deben trabajar juntos para el bien común del paciente. Las características salientes de la Iniciativa son: a) gestión independiente, b) ambiente colaborativo, c) participación activa, d) trabajo en equipo y e) que sea intercultural.

Los pasos a seguir según cada región o país fueron: 1) mapear y analizar la situación local; 2) definir las barreras existentes y 3) desarrollar un plan estratégico de acción para enfrentar dichas barreras. A posteriori, medir el proceso regularmente y redefinir el plan de acción según necesidad. En nuestro país se detectaron 3 tipos de barreras clasificadas como: 1) de difícil modificación; 2) de moderada posibilidad de modificación y 3) de posible modificación.

En el 1º grupo se debe considerar que se trata de un **país muy extenso** (que hace mucho más complejo organizar la atención del IAM y poder ofrecer soluciones a todos los pacientes estén donde estén) y la existencia de un **sistema de salud altamente fragmentado** en obras sociales, salud pública, empresas de salud prepagas, etc. En el 2º grupo se debe considerar lo que se denomina **ausencia de cultura de reperusión**. Esto significa la falta de convencimiento de los médicos y de las autoridades de la importancia de lograr implementar la mejor estrategia de reperusión a todos los pacientes en los tiempos que sugiere la evidencia médica. En el 3º grupo y es acá donde más cosas se pueden corregir y mejorar se puede incluir lo siguiente: a) la presencia de múltiples SEM; b) la ausencia de una sistemática de traslado de los pacientes a las instituciones médicas, c) ausencia de un número de teléfono universal para comunicarse con la emergencia; d) falta de equipamiento en las ambulancias; e) falta de organización puertas adentro en los Hospitales y Centros de salud; f) ausencia de sistemáticas para el tratamiento del IAMCEST y g) falta de entrenamiento del grupo de trabajo para realizar las intervenciones de manera rápida y expeditiva. Y por encima de todo y englobando a todas las barreras una **falta de apoyo político** para llevar a cabo lo que se necesita para modificar la historia.

En la ciudad de Rosario en el año 2014 y por iniciativa de médicos cardiólogos de diferentes hospitales se formó una red de atención de Hospitales públicos tanto municipales como provinciales (avalada por las autoridades de Salud Pública) para mejorar el acceso a una estrategia de reperusión y de esa manera mejorar el tratamiento del IAMCEST. Se denominó Grupo Integrado de Trabajo Municipal y Provincial para el tratamiento del IAM (G.I.T.MU.PRO. IAM).

1.3 Consumo de cocaína e Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST

1.3.1 Epidemiología

Varios estudios han analizado las características epidemiológicas del consumidor de COC en pacientes que acuden a guardias médicas por dolor torácico. Existen pocos datos fidedignos en nuestro medio, pero datos estadísticos de los Estados Unidos demuestran que aproximadamente entre el 5 y el 10 % de las visitas al Departamento de urgencias [103] están relacionadas con el consumo de COC.

Esto no solo ocurre en los Estados Unidos. En un artículo publicado en el año 2010 [104] se estudiaron, durante un año, a 1240 pacientes menores de 55 años que fueron atendidos por dolor torácico en el Departamento de urgencias de un hospital de Barcelona. El 5% de estas consultas fueron atribuidas al consumo de COC. La frecuencia de consumo de COC fue 4 veces mayor en hombres que en mujeres, siendo la prevalencia de consumo en los varones distinta según la edad, alcanzando el 10% en los menores de 45 años.

Estos pacientes tenían pocos factores de riesgo coronario, pero tuvieron una alta incidencia de IAM, especialmente IAMCEST. Se observó una elevada prevalencia de

tabaquismo, considerado, como se describió previamente, un coadyuvante a la toxicidad cardiovascular de la COC. Por otra parte, el 19% de los pacientes no reconocieron haber consumido COC a pesar de detectarse sus metabolitos en orina.

En un estudio de Gili y colaboradores [105] publicado en 2014, realizado en el Hospital Universitario de Sevilla, 24.126 pacientes presentaron trastornos por COC y, de éstos, el 2.2% ingresó por IAM. Los pacientes consumidores de COC eran más jóvenes (una edad media de 37 años), 78.2% varones y con elevada prevalencia de adicciones a otras drogas y sustancias, principalmente tabaco (el 58.9%) y alcohol (50.3%), pero también a marihuana (el 35.7%), opiáceos (33.1%), anfetaminas (4.5%) y sedantes o hipnóticos (9.8%). En ambos sexos, el grupo con mayor prevalencia de estos trastornos fue el que estaba comprendido entre 35 y 44 años, seguido por el de menos de 35 años y el comprendido entre 45 y 54 años. Los varones tenían mayor probabilidad de sufrir un IAM. Los pacientes que sufrieron un IAM asociado al consumo de COC tuvieron estancias hospitalarias más largas (una media de 1.5 días de prolongación) y costos hospitalarios más elevados.

En el estudio de Carrillo [106] publicado en el año 2009 realizado en Barcelona, el 9.9% de los 453 pacientes de edad igual o inferior a 50 años con SCA que ingresaron de 2000 a 2007 en la Unidad Coronaria refirieron haber consumido COC en alguna ocasión. El 5.6% de los casos dieron positivo en los análisis de orina, lo que indicó un consumo reciente. El perfil del paciente que acudió con SCA asociado a COC fue el de un paciente varón, consumidor de otras drogas ilegales y con una baja prevalencia de factores de riesgo clásicos. Además, se demostró que, para un mismo grupo de edad, los que habían consumido COC presentaban mayor afectación coronaria y peor pronóstico por los efectos de dicha droga sobre las arterias coronarias y sobre la coagulación.

En otro estudio, se observó a 914 pacientes con diagnóstico de SCA, de los cuales 35 reconocieron el consumo de COC. La edad media fue de 40 años y el porcentaje de varones del 82.4%. Sobre los factores de riesgo clásicos, el 26.5% tenían hipertensión, el 88.2% eran fumadores activos, el 52.9% presentaba dislipidemia y el 35.3% consumían alcohol a diario. Sólo el 11.8% tenían diabetes mellitus y el 8.8% obesidad [107].

Galicia, en una revisión de la literatura publicada en 2013 [108], encontró que las características principales del paciente que acudía al Departamento de urgencias por dolor torácico asociado al consumo de COC coincidían con las descritas en los anteriores estudios. Expone que el consumo de COC no siempre se reconoce por parte del paciente como un factor desencadenante de la asistencia en el Departamento de urgencias hospitalarias.

Veas reportó en un hospital de Santiago de Chile [109] un 4.5% de consumidores de COC en la incidencia de IAM, cifra obtenida de un cuestionario simple en el interrogatorio del paciente. Nuevamente hay que considerar que los pacientes consumidores de COC usualmente

sub reportan el consumo, desde un 20 hasta un 50% de los casos. Existe una alta prevalencia de este consumo no declarado lo cual resta enorme valor a los trabajos donde solo se realizó interrogatorio sobre el consumo y no dosaje de la droga a estudiar.

1.3.2 Alteraciones de la microcirculación

El consumo de COC, como ya se describió, puede inducir deterioro del flujo microvascular coronario [109]. Existe escasa y controvertida información respecto a las características de la microcirculación en los pacientes que ingresan con IAM asociado a consumo de COC y son tratados mediante diferentes estrategias de reperfusión, ya sea con CCG seguida de ICPp o con infusión de drogas FBL.

El objetivo inicial luego de realizar una ICPp es lograr la recanalización del vaso lo cual queda expresado al obtener un flujo coronario “adecuado”. Durante muchos años el patrón de oro para evaluar la efectividad del tratamiento de reperfusión (por cualquiera las estrategias utilizadas) era la imagen obtenida en la angiografía coronaria a los 90 minutos de iniciado el tratamiento, que permitía categorizar la permeabilidad de la arteria y el flujo coronario [110].

La valoración del flujo en la arteria coronaria epicárdica fue sistematizada hace más de 30 años por el grupo de investigación TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) en los denominados grados de flujo TIMI. Se establecieron diferentes grados de flujo coronario mediante dicho score (Tabla 5). El flujo óptimo, llamado TIMI 3, corresponde a una arteria coronaria permeable y con flujo sanguíneo normal. De esta manera, la superioridad de una intervención (ya sea ICPp o FBL) se establecía evaluando su efectividad para obtener un TIMI 3. De alcanzarse la meta, luego se evaluaba en forma prospectiva a partir de ensayos clínicos controlados de grandes dimensiones para poder detectar si esa acción se asociaba con una disminución en la mortalidad. Son múltiples los estudios que han demostrado la correlación del flujo TIMI con los eventos posteriores como ser reinfarto [111-112], mortalidad [113], rotura de pared libre, desarrollo de aneurisma ventricular o aparición de arritmias. Esta correlación con el pronóstico, que inicialmente se describió para el tratamiento fibrinolítico en el IAM, se extendió también a la terapia mediante ICPp. Tan sólida ha resultado esta relación que habitualmente se utiliza la obtención de flujo TIMI 3 como parámetro para evaluar la eficacia de distintos tratamientos, en subrogación de los eventos clínicos relevantes.

Grados de recanalización según flujo epicárdico (Score TIMI)
TIMI 0: ausencia de recanalización del vaso coronario. Oclusión completa del mismo con ausencia de material de contraste más allá del sitio de oclusión de la arteria coronaria.
TIMI 1: ausencia de recanalización del vaso coronario. Mínimo pasaje de material de contraste más allá de la oclusión sin visualización completa de la arteria coronaria ocluida.

TIMI 2: recanalización parcial del vaso coronario. Lenta opacificación del material de contraste a nivel distal de la arteria coronaria con flujo claramente disminuido con respecto al flujo normal.

TIMI 3: recanalización completa del vaso coronario. Opacificación completa del material de contraste a nivel distal de la arteria coronaria con flujo totalmente normal.

Tabla 5 – Score de recanalización de flujo TIMI

Esta clasificación permite establecer la superioridad del flujo TIMI 3 sobre el resto de las situaciones; la mortalidad precoz encontrada en 2 metaanálisis fue significativamente inferior entre los pacientes con flujo TIMI 3 a los 90 min de la fibrinólisis que la del grupo con flujo TIMI 2 y la del grupo con flujos TIMI 0 o 1. Como se expresó anteriormente, el empleo de estos predictores ha seguido demostrando su validez, aunque algunos estudios señalan que la diferencia de mortalidad entre los grados TIMI 2 y 3 podría no ser tan marcada en la época actual con el uso de terapias agresivas que combinen drogas FBL e ICPp.

Sin embargo, se observó que la recuperación de la permeabilidad y del flujo de los vasos de conductancia o arterias coronarias epicárdicas no era suficiente para predecir que la intervención sería efectiva y óptima clínicamente. Uno de los aspectos que explica esta discrepancia clínico-farmacológica-mecánica es el fenómeno denominado *no reflow* [114]. Este se define como la persistencia de un flujo TIMI 3 durante y/o al finalizar la ICP, en ausencia de un obstáculo macroscópico en las arterias coronarias epicárdicas, o sea, arteria permeable y recanalizada, pero sin óptimo flujo coronario. Esto sucede porque en algunas circunstancias se logra la recanalización arterial del vaso coronario epicárdico, pero no así una adecuada perfusión (*blush*) del miocardio afectado. Esto se detecta al inyectar el material de contraste durante la CCG y no se observa un flujo coronario efectivamente “adecuado” (*blush*) en cuanto su lavado, o sea que el traspaso hacia el miocardio irrigado es muy lento o ausente. Se traduce el *blush* como rubor, tinción o tatuaje miocárdico. La penetración del material de contraste yodado en los capilares ofrece una imagen angiográfica de «vidrio deslustrado» del territorio miocárdico irrigado. Esto ha llevado a hacer una evaluación de la opacificación del miocardio mediante una escala que se aprecia en Tabla 6, que es el Score TIMI perfusión.

Grados de flujo microvascular o <i>blush</i> (Score TIMI perfusión)
TMP 0: ausencia de opacificación miocárdica (<i>blush</i>) o «tinción persistente», indicativa de salida del contraste al espacio extravascular.
TMP 1: opacificación miocárdica mínima.
TMP 2: opacificación miocárdica moderada, de menor intensidad que en área de referencia suplida por arteria no causante (ipsilateral o contralateral).
TMP 3: opacificación miocárdica «normal», similar a la de área de referencia.

Tabla 6 – Score de flujo microvascular cualitativo

Sin embargo, la valoración de la opacificación miocárdica también tiene sus limitaciones: 1) el carácter cualitativo del parámetro es inherente a la subjetividad en su valoración y así, la concordancia intra- e inter-observador es limitada. En la mayoría de las publicaciones, el análisis del *blush* se realiza en laboratorios centrales (de investigación) y la concordancia con la valoración llevada a cabo por otros observadores podría no ser adecuada. 2) En muchos de los estudios realizados se tiende a agrupar a los pacientes con TMP 2 y 3 en un grupo único de perfusión adecuada. Del mismo modo que se ha demostrado que no es equivalente el pronóstico de los pacientes con flujo TIMI 2 y TIMI 3, probablemente esta simplificación del sistema puede ser errónea. 3) No obstante, la limitación fundamental no es metodológica, sino el reto aún no resuelto del tratamiento de la perfusión miocárdica subóptima tras la re-permeabilización coronaria.

Las hipótesis para explicar el mecanismo del fenómeno de *no reflow* son diversas: 1) un daño (reversible o irreversible) en la microcirculación producido por el tiempo prolongado de isquemia, 2) micro embolización y/o 3) daño miocárdico por reperfusión. Estos mecanismos serían los responsables de un trastorno de la perfusión miocárdica efectiva, que pone en juego la supervivencia del miocito, verdadero protagonista del IAM.

A la luz de las posibles limitaciones del sistema de graduación de flujo TIMI se han desarrollado nuevos sistemas de evaluación que profundizan en la caracterización del flujo y mejoran la reproducibilidad de los resultados. Un mejor método es evaluar la reperfusión durante la realización de la CCG al hacer una evaluación **cuantitativa** del flujo microvascular (Tabla 7) a través de la cantidad de cuadros TIMI (cTFC) (cuenta de imágenes corregida) pre y post intervención. En esencia «cuantifica» el grado de flujo TIMI al miocardio mediante la medición del tiempo que tarda el contraste en rellenar la arteria epicárdica en toda su longitud. Una cantidad menor o igual a 23 cuadros angiográficos (post ICPp) se considera adecuada reperfusión [115].

Grados de flujo microvascular (Score cuantitativo TFC)
TFC 0: ausencia de opacificación miocárdica (<i>blush</i>) o «tinción persistente», indicativa de salida del contraste al espacio extravascular.
TFC 1: opacificación persistente del miocardio; el contraste entra en la microvasculatura, pero no pasa normalmente a la fase venosa: se detecta «tinción persistente» al inicio de la siguiente inyección (≥ 30 s).
TFC 2: opacificación miocárdica moderada, de menor intensidad que en área de referencia suplida por arteria no causante (ipsilateral o contralateral). (TFC entre 24 y 29)
TFC 3: opacificación miocárdica «normal», similar a la de área de referencia. (TFC ≤ 23)

Tabla 7 – Score de flujo microvascular cuantitativo

El método presenta evidentes ventajas sobre la valoración del flujo epicárdico de forma cualitativa: 1) dado el carácter cuantitativo del parámetro, se ha demostrado una elevada reproducibilidad. 2) Se trata de un método de simple realización, que no requiere un equipamiento especial y que se puede realizar sobre las imágenes angiográficas recién adquiridas. 3) La descripción de puntos de corte permite clasificar flujos epicárdicos dudosos. No obstante, en nuestro sistema de trabajo actual y fuera de laboratorios centrales, el método presenta ciertas limitaciones y no es tan fácil de usar de manera sistemática.

Considerando todos los inconvenientes descriptos al respecto, se viene intentando utilizar métodos simples que permitan detectar aquellos casos en donde hay adecuada perfusión de aquellos en los que no la hay. Y en este punto el análisis del ECG tiene un papel fundamental, ya que permite monitorizar la acción del tratamiento de perfusión tanto para las drogas FBL como para los tratamientos con ICPp en lo que respecta a la adecuada perfusión del miocardio, con una gran ventaja, que es sencillo y reproducible. La máxima expresión electrocardiográfica de perfusión corresponde a un descenso completo del segmento ST, aparición de ondas T negativas y QT prolongado [116]. Este patrón es muy específico, pero poco sensible. Un criterio que logra más sensibilidad y especificidad es considerar perfusión positiva a la caída del 50% o más de la sumatoria del segmento ST (consiste en adicionar en milímetros la cantidad de sobre elevación observada en todas las derivaciones que lo presentan), luego de las 2 horas de haber comenzado la infusión (en el caso de realizar FBL) o de manera inmediata al finalizar la ICPp comparado con el valor inicial. Este parámetro sencillo permite establecer en lo inmediato y en el paciente individual la respuesta miocárdica al tratamiento de perfusión y en forma mediata tiene valor pronóstico, independiente de otras variables [117].

1.3.3 Guías de Sociedades internacionales de Cardiología

1.3.3.1 Análisis sobre la importancia del consumo de cocaína

Según el Informe Mundial sobre las Drogas, 226 millones de personas en todo el mundo consumen drogas recreativas al menos una vez al año y, a pesar de los esfuerzos de los sistemas de salud pública tanto nacionales como internacionales, el consumo de drogas recreativas, una de las principales causas evitables de muerte y discapacidad, está aumentando inexorablemente [118-121].

A la vista de la importancia del consumo de COC como factor pronóstico y la dificultad de reconocerlo en la asistencia inicial, las guías de las Sociedades Científicas especializadas, tanto americanas como europeas, de SCA con elevación del segmento ST recomiendan realizar una anamnesis específica sobre el consumo de estas. Sin embargo, la determinación sistemática de sus metabolitos en orina en la valoración de estos pacientes no es rutinaria ni recomendada [122,123].

Como se desconoce la prevalencia exacta del uso de drogas recreativas en pacientes con IAMCEST, no se comprende bien el papel pronóstico de dichas drogas en estos pacientes ingresados en unidades de cuidados cardíacos intensivos [124]. En las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre SCA publicadas en el año 2023, [125] el ítem relacionado a “abuso de drogas” se describe, llamativamente, en material suplementario. En el mismo se describe en forma conjunta, tanto el alcohol como las diferentes drogas recreacionales como COC, marihuana, opiáceos, anfetaminas, etc. A pesar de reconocérseles efectos cardiovasculares adversos que impactan en los resultados intrahospitalarios y alejados, en ningún momento se recomienda la importancia de detectar la presencia de estas, para actuar en consecuencia, considerándolas factores de riesgo claramente identificados.

1.3.3.2 Importancia del tiempo de acción sobre los resultados en consumidores de cocaína

No se ha estudiado de manera específica cuanto impacta el consumo de COC en pacientes que sufren un IAMCEST y si este consumo pudiera o no alterar y/o retrasar el tiempo de demora a la consulta, como así tampoco el tiempo de demora del sistema en atender a estos pacientes, para así lograr una reperfusión en tiempo y forma.

1.4 Cocaína y enfermedad de Chagas

Poco se conoce sobre la asociación entre consumo de COC y enfermedad de Chagas. Esta enfermedad es endémica en Latinoamérica y en gran parte de nuestro país, fundamentalmente en el centro y en el norte del territorio. La mayor parte de los casos se originan en las zonas rurales y periurbanas donde la endemia se mantiene debido a las precarias condiciones socioeconómicas de la población, aunadas a la naturaleza doméstica del vector. Sin embargo, la creciente migración de las zonas rurales a las grandes ciudades como Rosario hace que se deba tener presente aun en pacientes viviendo fuera del ámbito clásico, particularmente en los contextos donde hay más probabilidad de que concurren pacientes con este antecedente de patología infecciosa como es el Hospital Provincial del Centenario [126].

1.4.1 Enfermedad de Chagas e isquemia miocárdica

Las manifestaciones isquémicas del miocardio se detectan con frecuencia en pacientes con cardiopatía chagásica y pueden contribuir a la patogenia de la compleja fisiopatología de esta enfermedad. La angina de pecho atípica es una queja común en los pacientes infectados con *Trypanosoma cruzi* [127]. Las características del dolor torácico son ligeramente consistentes con el dolor cardíaco isquémico (ubicación y carácter), pero generalmente no tienen relación con el esfuerzo ni alivio con el uso de NTG. La mayoría de estos pacientes tienen cambios del segmento ST transitorios o permanentes concomitantes en un ECG de 12 derivaciones y ondas Q anormales compatibles con áreas del VI eléctricamente inactivas [128-129]. Más raramente, los pacientes pueden presentar un cuadro clínico que imita un SCA [128].

Al igual que la enfermedad coronaria, las anomalías parietales segmentarias del VI son comunes en pacientes con enfermedad de Chagas crónica y, en ocasiones, incluso se detectan cuando el VI ya está dilatado de manera global [130-131]. A pesar de la ocurrencia de todas estas manifestaciones, sugiriendo la presencia de isquemia miocárdica, la CCG en la miocardiopatía de Chagas casi siempre demuestra la ausencia de EAC obstructiva significativa a nivel de las arterias epicárdicas [132-133].

1.4.2 Enfermedad de Chagas e infarto agudo de miocardio

Existen pocos datos sobre las características de pacientes con enfermedad de Chagas que sufren un IAM. En un estudio de Bestetti publicado hace más de 30 años [134] se analizó algo más de 400 pacientes con IAM de los cuales solo un 4% tuvo serología para Chagas positiva. No se encontró diferencia en los factores de riesgo coronario ni en la presentación clínica. Aunque pocos pacientes fueron estudiados con CCG se detectó mayor incidencia de coronarias angiográficamente normales en el grupo de pacientes chagásicos. Desde un punto de vista morfológico, el rasgo distintivo de la enfermedad cardíaca de Chagas es la dilatación de las arterias coronarias epicárdicas [135-137]. Sin embargo, poco se sabe si esto tiene un rol en presencia de IAM.

1.4.3 Enfermedad de Chagas, infarto agudo de miocardio y cocaína

No está evaluado lo que sucede en pacientes consumidores de COC que sufren un IAM y además presentan serología positiva para enfermedad de Chagas. La patogenia de esta enfermedad implica una interacción compleja de diferentes procesos relacionados con el daño tisular debido a la persistencia del parásito, la inflamación, la autoinmunidad, la fibrosis, la disautonomía y los cambios microvasculares [138-140].

Alteraciones en el sistema nervioso autonómico intracardíaco están presentes en la enfermedad de Chagas. Diversos test fisiológicos y farmacológicos han sido utilizados para demostrar un casi constante empeoramiento de la función parasimpática vagal del corazón. En adición a esto, estudios clínicos y experimentales indican un empeoramiento de la inervación simpática cardíaca.

Esta disfunción/denervación autonómica cardíaca podría agravarse ante el consumo de COC y podría empeorar el pronóstico de estos pacientes.

1.5 Observaciones preliminares sobre COC e Infarto agudo de miocardio a nivel local

No existen en nuestro país demasiadas publicaciones sobre la ocurrencia de IAMCEST y consumo de COC presentadas. En un registro presentado previamente por nuestro servicio [141], los datos de consumo de COC se obtuvieron a través de un cuestionario simple que se realizó a los pacientes con IAMCEST a su ingreso a la Sala de Hemodinamia para ser sometidos a una CCG temprana con eventual ICPP.

Se estima, como ya se describió, que la cifra de prevalencia de consumidores de COC en pacientes con IAM que se obtuvo (5% de los casos) infravalora la cifra real, ya que se estima un alto porcentaje de pacientes consumidores de COC que niegan tal conducta.

Otra forma, aparte del interrogatorio, de conocer si el paciente es consumidor de COC reciente es a través de la **detección en orina de benzoilecgonina, que es un metabolito de la COC**, a través de un método cualitativo por inmunoenzimoanálisis a través de tiras reactivas.

Los metabolitos de la COC pueden permanecer en orina hasta 3-5 días después de su uso, sin embargo, se demuestra la presencia de estos, en algunos casos, hasta 2 semanas del consumo [142].

2.Objetivos

De las consideraciones expuestas en los párrafos precedentes resulta factible que el antecedente del consumo de COC pueda coexistir con un desenlace más desfavorable en cuanto al curso de un infarto de miocardio en la situación poblacional de los pacientes asistidos en nuestro servicio. Las particularidades del grupo de pacientes que concurren al hospital implican la posibilidad de que una franja de ellos cuente con el precedente de presentar una infección por *T. cruzi*. Esta parasitosis endémica en nuestro país es bien conocida por su afectación a nivel miocárdico en la fase crónica de dicho padecimiento, que son precisamente los infectados que residen en el sur de la provincia de Santa Fe.

2.1 Objetivo primario

- Establecer la ocurrencia de pacientes consumidores de COC con IAMCEST que reciben ICPp en la Red municipal-provincial para la atención de pacientes con IAM que tiene como centro de referencia el Servicio de Hemodinamia del Hospital Provincial del Centenario (HPC) de la ciudad de Rosario y comparar las características clínicas y angiográficas como así también los resultados intrahospitalarios contra los no consumidores.

2.2 Objetivos secundarios

- Analizar si el consumo de COC impacta en los tiempos del paciente y del sistema en la atención de pacientes con IAMCEST tratados con ICPp.
- Analizar la influencia de la COC sobre el flujo microvascular evaluado en la CCG y en el ECG de pacientes con IAMCEST.
- Analizar las características y evolución de pacientes chagásicos y consumidores de COC que presentan un IAMCEST y compararlos con los no afectados de esta tripanosomiasis.

3. Material y métodos

3.1 Encuadre

La investigación fue prospectiva, observacional, transversal y descriptiva, con el fin de determinar la ocurrencia del consumo de COC en la población con IAMCEST que se asiste en el HPC y recibe una estrategia de CCG de urgencia con eventual ICPp.

Se analizaron variables demográficas, clínicas, angiográficas y del procedimiento de los pacientes con IAMCEST en “consumidores de COC” y se compararon con los pacientes “no consumidores de COC”.

Con un tamaño de muestra de 300 pacientes se asegura un margen de error en el Intervalo de confianza (IC) de la frecuencia de consumo de COC de entre 3 y 4%, y una potencia de 0.6 para detectar una diferencia del 10% en la mortalidad entre ambos grupos (consumidores-no consumidores), suponiendo un 5% de mortalidad global en la población bajo estudio. Los pacientes que se atienden anualmente en la Red Pública en Rosario y su región, es de al menos 240 enfermos con IAMCEST. Esta es una de las más importantes a nivel nacional en cuanto a cantidad de Centros que la conforman y el volumen de pacientes que se atienden [143]. Esto garantiza la posibilidad de completar el tamaño de muestra especificado en un tiempo razonable.

3.2 Pacientes

La muestra se conformó en base a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

3.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con IAMCEST asistidos en el HPC pertenecientes a la Red de atención GITMUPRO IAM los cuales fueron tratados a través de ICPp.
- Los pacientes firmaron el formulario de consentimiento informado (FCI) que permitió la evaluación y detección del metabolito de COC en la orina durante las primeras 24 horas post IAM como así también evaluar la serología para Chagas en la muestra de sangre tomada de manera habitual.

3.2.2 Criterios de exclusión:

- Negativa del paciente o familiar para firmar el FCI.
- Intervenciones coronarias programadas o de urgencias en contextos de SCA sin elevación del ST.

3.3. Variables analizadas

3.3.1 Variables demográficas

- Edad
- Sexo

3.3.2 Factores de riesgo cardiovascular

- Tabaquismo
- Dislipidemia
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Antecedentes familiares de EAC
- Consumo de COC referido en el interrogatorio como así también a través de la detección del metabolito en orina

3.3.3 Antecedentes personales de enfermedad coronaria

- Antecedentes de IAM previo
- Antecedente de ICP previa
- Antecedentes de CRM previa

3.3.4 Variables clínicas del IAM

- Localización del IAMCEST
- Índice de Killip y Kimball (KK) de ingreso, el cual permite evaluar la presencia de IC y predecir la mortalidad intrahospitalaria [144]. Se clasifica en 4 estadios, en el A el paciente no presenta IC y tiene el mejor pronóstico con una mortalidad menor al 10%, mientras que en el estadio D, el paciente cursa con shock cardiogénico y una mortalidad mayor al 50%

3.3.5 Variables del electrocardiograma

- Sumatoria del segmento ST en el ECG previo a la intervención
- Sumatoria del segmento ST en el ECG post intervención

3.3.6 Variables angiográficas

- Flujo epicárdico TIMI pre intervención de la arteria culpable del IAM
- Flujo epicárdico TIMI post intervención de la arteria culpable del IAM
- Grado de trombo angiográfico en la arteria culpable del IAM (según la clasificación de Gibson)

3.3.7 Variables del procedimiento

- Tasa de uso de Inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa
- Tasa de uso de maniobras de trombo aspiración manual
- Utilización de *stent* en la ICPp y cantidad de estos por paciente

3.3.8 Tiempos de actuación

- Tiempo del paciente
- Tiempo del sistema

3.3.9 Eventos intrahospitalarios

- Tasa de reinfarto
- Mortalidad global
- Mortalidad cardiovascular: la definición de muerte cardiovascular se adaptó de un reporte del Colegio Americano de Cardiología publicado en 2014 para los eventos cardiovasculares. Las muertes cardiovasculares incluyeron la muerte por IAM, IC, muerte súbita cardíaca, ACV isquémico, ACV hemorrágico no traumático, complicaciones inmediatas de un procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular y otras complicaciones cardiovasculares como embolia de pulmón o enfermedad arterial periférica [145]

Se conformaron dos grupos de pacientes:

Grupo 1: “consumidores de COC” (CC) y

Grupo 2: “no consumidores de COC” (NCC)

Se define “consumidores de COC” a aquellos pacientes que dieron positivas las pruebas de tamizaje de metabolitos en orina. A su vez cada uno de esos 2 grupos se dividió según tuviesen serología para Chagas positiva (+) o negativa (-).

3.4 Testeo de COC en orina

A los pacientes que firmaron el FCI para participar en el estudio se les tomó una muestra de orina para ser analizada mediante un test de drogas de KO a fin de detectar la presencia de la droga estudiada, garantizando la confidencialidad de la información generada.

El test de drogas KO es un kit de testeo instantáneo de drogas en un envase compacto y sellado, que logra detectar si existen metabolitos de droga en la orina en escasos minutos. Dicho envase contiene cintas absorbentes que permiten medir cada una de las drogas al nivel máximo tolerado por las normativas de la *Federal Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos a través del *National Institute of Drug Abuse* (NIDA). Entrega resultados inmediatos de acuerdo con procedimientos similares a los usados por los test de embarazo. A través de un sistema patentado por el fabricante, la orina reacciona con los agentes y antígenos para producir una reacción coloreada en el lector de la cinta, indicando si el resultado es positivo o negativo. En general a los 5 minutos ya se saben los resultados. Si son positivos, se debe esperar al menos 10 minutos para su corroboración. La muestra puede ser guardada en general hasta 7 días [146]

Hay que tener presente que estas pruebas son para determinar la existencia de drogas y no su cantidad. El nivel de confianza de estas pruebas es superior al 95% [147,148] por lo que las diferencias que podrían surgir con el resultado de un laboratorio son realmente muy bajas. Las razones por las cuales pueden darse estas diferencias son, por ejemplo, que el laboratorio verifique cantidades mayores o menores que las aprobadas por el NIDA, o que exista reacción cruzada de algún medicamento [149].

3.4.1 Toma de muestra. Recolección de orina

-Ventajas de las muestras de orina

En el caso específico de las muestras de orina, éstas cuentan con algunos puntos a favor, tales como:

- Su obtención es no invasiva.
- Las concentraciones de la droga y/o de sus metabolitos son altas debido al propio efecto concentrador que ejerce el riñón.
- El volumen de la muestra obtenible es prácticamente ilimitado (se requieren pocos mililitros de orina para emplear en las tiras reactivas).
- La ventana de tiempo en que es posible evaluar el consumo es relativamente prolongado (2 a 3 días).

-Limitaciones de las muestras de orina

Con todo, es importante destacar que no es posible relacionar de manera fehaciente las concentraciones de la droga de abuso o sus metabolitos con efectos conductuales o con el funcionamiento del individuo bajo los efectos de la droga. Además, las características del método consisten en un tamizaje (o *screening*), esto es, una pesquisa sobre la presencia o no de la droga o sus metabolitos, pero no constituye un método de análisis cuantitativo y, eventualmente, confirmatorio (existe la posibilidad de falsos positivos) [149].

3.4.2 Test en orina y manejo del resultado

Procedimiento

- 1) Paciente cursando las primeras 6 hs post IAMCEST en la Unidad Coronaria del HPC y que hubiese firmado el FCI.
- 2) Se recolectó orina del paciente en un frasco de polipropileno o similar con cierre hermético, de tapa a rosca, en un volumen no menor a 30 mililitros. La orina recolectada a cualquier hora del día fue la utilizada. No se agregó ninguna sustancia como conservante.
- 3) Se procedió a la identificación de la muestra con fecha y nombre del paciente. Se trasladó la muestra al Servicio de Toxicología del HPC para realizar la prueba acompañada de la prescripción médica.

- 4) Almacenamiento de la muestra: las muestras de orina fueron almacenadas en heladera a 2º – 8ºC si el análisis se practicaba dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la toma de muestra.
- 5) Una vez obtenido el resultado, éste fue remitido de manera confidencial al médico del servicio de Hemodinamia responsable.

3.5 Otros análisis y serología para enfermedad de Chagas

Se realizaron las evaluaciones habituales que se solicitan en pacientes con IAMCEST como ser: hemograma completo, eritrosedimentación, uremia, creatinina, glicemia, perfil lipídico, hepatograma y enzimas cardíacas. Con una alícuota del suero remanente se efectuaron las reacciones serológicas para la presencia de infección con *T. cruzi* (hemoaglutinación indirecta y ELISA)

3.6 Análisis estadístico

Los datos se registraron en una base de datos Excel. El análisis estadístico incluyó un análisis descriptivo de las variables contempladas en el estudio. Las variables cualitativas se resumen con frecuencias absolutas y relativas porcentuales y las continuas con promedio y desvío estándar. En caso de distribuciones asimétricas, se informan mediana y rango intercuartílico (IQ). Para las comparaciones entre dos grupos se utilizó la *t* de Student para dos muestras independientes en caso de mediciones continuas simétricas y en distribuciones asimétricas, test de Mood para comparación de medianas. Para comparación de dos proporciones se aplicaron test chi cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher en caso de muestras pequeñas o eventos raros. En caso de comparar distribuciones de variables categóricas por categorías individuales, se utilizó corrección de Bonferroni para mantener el nivel conjunto del 5%. Para la evaluación conjunta de la influencia de factores de riesgo sobre el punto final combinado “muerte-reinfarto” durante el periodo intrahospitalario, se ajustaron modelos de regresión logística y se calcularon Odds Ratio (OR) y sus IC 95%. Solo en un caso se usó un IC 90%. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos cuya *p* fue menor a 0.05. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa informático IBM SPSS versión 24.

3.7 Consideraciones bioéticas

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del HPC (dictamen 812 06/05/2019) y por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario como parte de esta tesis según resolución CD 0806-2020. Todos los pacientes firmaron el FCI para participar en el estudio, el cual incluía la toma de una muestra de orina para la detección de COC, garantizando la confidencialidad de toda la información generada.

4.Resultados

4.1 Descripción de la población del estudio

Entre el 15 de mayo de 2020 y el 30 de junio de 2022 ingresaron al HPC, pacientes provenientes de diferentes centros de la Red G.I.T.MU.PRO. IAM. Entre ellos se incorporaron de manera consecutiva 342 individuos que presentaban un IAMCEST a los cuales se les efectuó una ICPp sumado a todos los estudios clínico-laboratoriales mencionados más arriba. Entre estos últimos estaba incluida la detección de COC en la muestra de orina y la búsqueda de anticuerpos hacia *T. cruzi*. Aquellos que revelaron un resultado positivo para la prueba de COC constituyeron el grupo consumidores de COC (CC) en tanto que los pacientes cuya búsqueda arrojó resultados negativos pasaron a conformar el grupo de no consumidores de COC (NCC). A su vez cada uno de esos 2 grupos se dividió según tuviesen serología para Chagas positiva (+) o negativa (-).

4.2 Prevalencia de detección de consumo de COC

Se detectó COC en 33 pacientes de los 342 (9.7%, IC 95%: [6,7-13,3]) los cuales fueron incluidos en el grupo 1 (CC) mientras que los 309 restantes (90.3%) correspondieron a quienes no pudo identificarse dicho compuesto y fueron incluidos en el grupo 2 (NCC). Las características basales de los pacientes se analizan en la tabla 8. Puede advertirse que los grupos no mostraron diferencias significativas en lo que concierne a distribución por sexo, presencia de hipertensión arterial, u otros factores de riesgo como diabetes y dislipidemia.

Características basales	Consumidores de cocaína (n= 33)	No consumidores de cocaína (n= 309)	Valor de p
Edad (años) (media \pm DS)	51.5 \pm 8.7	56.0 \pm 10.0	0.008
Sexo femenino (n y %)	2 (6.1)	51 (16.6)	0.081
Factores de riesgo cardiovascular (n (%))			
Hipertensión arterial	10 (30.3)	130 (42.1)	0.165
Diabetes	6 (18.2)	89 (28.1)	0.140
Tabaquismo	27 (81.8)	182 (58.9)	0.002
Dislipidemia	13 (39.4)	146 (47.2)	0.381
Antecedentes enfermedad coronaria (n (%))			
IAM previo	4 (12.1)	21 (6,8)	0.283
ICP previa	3 (9.1)	21 (6.8)	0.636
CRM previa	0%	0%	----

Tabla 8 – Características basales de los pacientes

Nota: IAM (infarto agudo de miocardio); ICP (intervención coronaria percutánea); CRM (cirugía de revascularización miocárdica).

Sí se constató diferencia significativa en el factor de riesgo cardiovascular “tabaquismo” donde el 81,8% fumaba en el grupo 1 CC versus un 58,9% del grupo 2 NCC ($p=0.002$, OR 3.14, IC 95% 1.46 – 6.76) y en la edad ($p=0.008$, OR= 0.95, IC 95% 0.92 -0.99), con una edad promedio inferior, en 5 años, en el grupo 1 CC.

4.3 Impacto de la COC sobre los resultados intrahospitalarios

En cuanto a la relación entre los datos recogidos en el interrogatorio (si habían consumido o no) y el resultado del test de COC (consumición efectiva) el 48.4% negó haber consumido COC y sin embargo tuvieron el test positivo mientras que el 98.3% que negó el consumo tuvo test negativo ($p < 0.001$, OR 64, IC 95% 21.1-197.3)

El análisis de las características IAMCEST se presenta en la Tabla 9, comparando los grupos de consumidores y no consumidores.

Características del IAMCEST		Consumidores de cocaína (n= 33)	No consumidores de cocaína (n= 309)	Valor de p
IAM de cara anterior (n (%))		17 (51.5)	169 (54.7)	0.728
Killip y Kimball (n (%))	A	30 (90.9)	250 (81.2)	0.068
	B	0 (0.0)	41 (13.3)	0.021
	C	1 (3.0)	4 (1.3)	0,400
	D	2 (6.1)	13 (4.2)	0.667

Tabla 9 – Características del infarto agudo de miocardio, según el consumo

De las diferentes variables consideradas en Tabla 9, no se constató diferencia significativa entre los grupos 1 CC y 2 NC en la localización del IAM.

Respecto al grado de IC que presentaban los pacientes a su ingreso evaluado según el Índice de KK, se detectaron diferencias significativas al 5% en la categoría B, con 13% de pacientes del grupo 2 NCC y ninguno en el grupo 1 CC, y diferencias significativas al 10% en la categoría A, donde a la inversa, es mayor proporcionalmente (9%) la cantidad de pacientes del grupo 1 CC. En las categorías C y D donde no se encuentran diferencias significativas, la cantidad de pacientes en el grupo 1CC, es muy pequeña.

En tabla 10 se vuelcan los resultados comparativos entre ambos grupos de las características del ECG pre y post intervención y de las variables de la angiografía inicial y post intervención.

Variables del Electrocardiograma		Consumidores de cocaína (n= 33)	No consumidores de cocaína (n= 309)	Valor de p
Sumatoria ST pre ICPp (mm) (promedio ±DS)		11.6 ± 7.9	12.1 ± 9.9	0.733
Sumatoria ST post ICPp (mm) (promedio ±DS)		6.2 ± 6.5	5.2 ± 5.8	0.447
Variables angiográficas				
Flujo Timi pre ICPp* [n (%)]	0	24 (72.7)	220 (71.1)	Comparando 0-1-2 vs 3 0.624
	1	6 (18.1)	28 (9.1)	
	2	0 (0.0)	24 (7.8)	
	3	3 (9.1)	37 (11.9)	
Flujo Timi post ICPp [n (%)]	0	2 (6,1)	3 (0.9)	Comparando 0-1-2 vs 3 0.032
	1	0 (0.0)	3 (0.9)	
	2	3 (9,1)	11 (3,6)	
	3	28 (84.9)	292 (94.5)	
Grado trombo**	0-1-2-3	19 (57.6)	232 (75.1)	0.023
	4-5	14 (42.4)	77 (24.9)	

Tabla 10 – Variables del ECG y variables angiográficas pre y post intervención, según el consumo

*ICPp (intervención coronaria percutánea primaria) ** Grado de trombo según clasificación de Gibson

En las dos variables de ECG medidas (sumatoria pre y post), no se constatan diferencias según consumo de COC. Respecto de las mediciones angiográficas de Flujo TIMI pre intervención, la distribución de las frecuencias muestra a un grupo mayoritario de pacientes en la categoría 0 en ambos grupos (72.7% en Grupo 1 CC y 71.1% en Grupo 2 NCC) y en el caso de Flujo Timi post intervención las frecuencias más altas se sitúan en la categoría 3 (84.9% en grupo 1 CC y 94.5% en grupo 2 NCC). Las categorías restantes quedan con frecuencias muy bajas, especialmente en el grupo de consumidores. Para probar significatividad en las diferencias de ambas mediciones de flujo, se agruparon las respuestas en dos categorías: 0-1 y 2 (mala evidencia de recanalización), versus 3 (buena evidencia de recanalización). El test de asociación de Pearson, resulta no significativo para la medición pre ($p=0,624$) y significativo para la medición post ($p=0.032$). En las mediciones post intervención hubo un 10% más de pacientes del grupo de consumidores de COC en las categorías bajas (0-1-2) (5 pacientes (15.5%) del grupo 1 CC y 17 pacientes (5.5%) del grupo 2 NCC). En la categoría 3, la relación se invierte, encontrando un 10% más de pacientes no consumidores (28 pacientes (84.8% del grupo 1 CC y 292 pacientes (94.5%) del grupo 2 NCC).

En la misma dirección el grado de trombo angiográfico de mayor magnitud (4 y 5) se verificó con mayor frecuencia en los pacientes del grupo 1 CC (42.4%) y significativamente diferente de lo observado en el grupo 2 de NCC (24.9%, $p=0.023$, OR 2.22 IC95% 1.06-4.63).

Las características del procedimiento se analizan en la Tabla 11. Con respecto a las mismas prevaleció una mayor utilización de trombo aspiración manual en el Grupo 1 CC (45.5%) que en el Grupo NCC (32.0%), sin embargo, esta diferencia no alcanza a ser estadísticamente significativa.

Características del procedimiento	Consumidores de cocaína (n= 33)	No consumidores de cocaína (n= 309)	Valor de p
Tasa de utilización de Inh. GPIIb/IIIa (n (%))	1 (3.03)	12 (3.88)	0.788
Uso de trombo aspiración manual (n (%))	15 (45.5)	99 (32.0)	0.139
Pacientes con implante de stent (n (%))	32 (97.0)	300 (97,1)	0.970
Implantes de stent por paciente (prom. \pm DS)	1,30 \pm 0,64	1,27 \pm 0.60	0.780

Tabla 11 – Características del procedimiento, según el consumo

En la prosecución de las metas planteadas, también se procedió al examen en cuanto a los tiempos de actuación en el IAMCEST, considerando el tiempo del paciente y el tiempo del sistema. Como puede observarse en la Tabla 12 no se registraron diferencias entre ambos grupos, independientemente del parámetro bajo comparación.

Tiempos de actuación en el IAM (minutos)	Consumidores de cocaína (n= 33)	No consumidores de cocaína (n= 309)	Valor de p
Tiempo del paciente (medianas - (IQ))	93 - (157)	90- (200)	0,834
Tiempo del sistema (medianas - (IQ))	102 - (77)	98 - (90)	0,560

Tabla 12 – Tiempos de actuación (minutos), según el consumo

4.4 Asociación Enfermedad de Chagas y consumo de COC

La proporción de pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas fue del 6.73% (33 de 342 - IC 95%: [4.3-9.9]) (Tabla 13). De los 309 pacientes no consumidores de cocaína, se encontraron 22 (7.12%) con enfermedad de Chagas, y en el grupo de los 33 pacientes con test de COC positivo solo hubo 1 (3.03) paciente con serología positiva. La asociación entre estas dos condiciones no es estadísticamente significativa (test de razón de verosimilitudes, $p=0.325$), aun cuando la proporción de pacientes consumidores de COC es menor en el grupo de serología positiva.

Pacientes	Serología (+) para Chagas	Serología (-) para Chagas
Prueba de COC (+)	1 (4.6)	32 (10.0)
Prueba de COC (-)	22 (95.6)	287 (90.0)
Total (n)	23 (100.0)	319 (100.0)

Tabla 13. Características de los pacientes en función de la serología para Chagas y la prueba de COC

El número de casos seropositivos sin evidencia de consumo de COC ameritaba, no obstante, comparaciones con la contraparte de NCC seronegativos a fin de ponderar si la coexistencia de infección por dicho protozooario guardaba relación con alguna característica en particular de las variables ligadas al IAM. Se reconoce que la muy baja cifra de pacientes seropositivos con test en orina por consumo positivo motiva a la exploración más profunda de este tema.

4.5 Enfermedad de Chagas y su relación con factores de riesgo y antecedentes

En esta sección se describen las características de los grupos con y sin serología + para enfermedad de Chagas, haciendo referencia en particular a variables demográficas, antecedentes del IAM y factores de riesgo cardiovascular.

Características basales	Serología Chagas positiva (n= 23)	Serología Chagas negativa (n= 319)	Valor de p
Edad (años) (media \pm DS)	59.1 \pm 8.4	55.3 \pm 10.1	0.048
Sexo femenino (n y %)	5 (21.7)	48 (15.1)	0.42
Factores de riesgo cardiovascular (n (%))			
Hipertensión arterial	11 (21.7)	48 (45.1)	0.49
Diabetes	8 (34.8)	87 (27.3)	0.44
Tabaquismo	10 (43.5)	199 (62.4)	0.16
Dislipidemia	10 (43.5)	149 (46.7)	0.76
Antecedentes enfermedad coronaria (n (%))			
IAM previo	1 (4.4)	24 (7.5)	0.57
ICP previa	1 (4.4)	23 (7.2)	0.60
CRM previa	0 (0)	0 (0)	----

Tabla 14 – Características y antecedentes de los pacientes, según serología para Chagas

Nota: IAM (infarto agudo de miocardio); ICP (intervención coronaria percutánea); CRM (cirugía de revascularización miocárdica).

En el caso de pacientes con serología (+) o (-) no se encuentran diferencias significativas en la presencia de ninguno de los factores de riesgo, sexo o antecedentes de enfermedad coronaria. Solo la edad resulta significativamente distinta, encontrado un promedio de edad mayor, en el grupo de pacientes seropositivos.

4.6 Impacto de Chagas sobre los resultados intrahospitalarios

Al estudiar la relación entre las categorías de la clasificación de KK y el resultado de la serología para Chagas, no se encuentran diferencias significativas en ninguna de las categorías del índice (Tabla 15). Así como en el caso de consumidores-no consumidores de COC, la mayor frecuencia de pacientes se encuentra, para ambos grupos, en la categoría A del indicador, pero en este caso no se encuentra ningún paciente con serología positiva y categoría C o D de KK.

Características del IAMCEST		Serología Chagas positiva (n= 23)	Serología Chagas negativa (n= 319)	Valor de p
Killip y Kimball	A	19 (86.4)	261 (81.8)	0.923
	B	3 (13.6)	38 (11.9)	0.876
	C	0 (0.0)	5 (1.6)	1.000
	D	0 (0.0)	15 (4.7)	0.611

Tabla 15 – Características del infarto agudo de miocardio, según serología para Chagas

En Tabla 16, se reflejan los resultados obtenidos al considerar las variables del ECG (sumatoria de ST en mm pre y post intervención) y las variables angiográficas Flujo Timi pre y post como así también grado de trombo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con serología (+) y (-) en ninguna de estas variables, aun agrupando categorías en el caso del flujo pre y post, y grado de trombo. En la muestra se repiten las características señaladas en tabla 10 de comparación entre grupos según consumo de COC. Para Flujo Timi pre, los porcentajes más altos de pacientes, corresponden a la categoría 0 (69.6% en el grupo de serología (+) y 71.5% en el de serología (-)). Para Flujo Timi post, la acumulación de pacientes ocurre en la categoría 3 (95.6% de pacientes con serología (+) y 93,4% de pacientes con serología (-)). En la variable grado de trombo se presenta mayor número de pacientes en la categoría 0-1-2-3 en ambos grupos (69.6% en el grupo de serología (+) y 67.4% en el grupo de serología (-)).

Variables del Electrocardiograma		Serología Chagas positiva (n= 23)	Serología Chagas negativa (n= 319)	Valor de p
Sumatoria de ST (en mm) (promedio ± DS)	pre ICPp	10.8 ± 8.5	12.12 ± 9,8	0.493
	post ICPp	4.2 ± 5.1	5.4 ± 5.9	0.303
Variables angiográficas				
Flujo Timi pre ICPp (n (%))	0	16 (69.6)	28 (71.5)	Comparando 0-1-2 vs 3 0.835
	1	2 (8.7)	32 (10,0)	
	2	2 (8.7)	22 (6.9)	
	3	3 (13.0)	37 (11.6)	
Flujo Timi post ICPp (n (%))	0	0 (0.0)	5 (1.6)	Comparando 0-1-2 vs 3 0.673
	1	0 (0.0)	3 (0.9)	
	2	1 (4.4)	13 (9.1)	
	3	22 (95.6)	298 (93.4)	
Grado trombo	0-1-2-3	16 (69.6)	215 (67.4)	0.231
	4-5	7 (30.4)	84 (26,3)	

Tabla 16 – Variables del ECG y variables angiográficas pre y post intervención, según serología para Chagas

En cuanto a las características del procedimiento (Tabla 17) no se encuentran diferencias entre los grupos de pacientes con o sin Chagas. El uso de trombo de aspiración manual también resulto más frecuente en el grupo de pacientes con Chagas, pero no significativa. La diferencia es menor que en el caso de consumidores de COC [39.1% entre pacientes con serología (+) y 32.9% entre pacientes con serología (-)].

Características del procedimiento	Serología Chagas positiva (n= 23)	Serología Chagas negativa (n= 319)	Valor de p
Tasa de utilización de Inh. GPIIb/IIIa (n (%))	0 (0.0)	13 (4.1)	1.000
Uso de trombo aspiración manual (n (%))	9 (39.1)	105 (32.9)	0.546
Pacientes con implante de stent (n (%))	23 (100.0)	309 (96.9)	1.000
Implante stent por paciente (promedio \pm DS)	1.4 \pm 0.7	1.3 \pm 0.6	0.379

Tabla 17– Características del procedimiento según serología para Chagas

Al evaluar los tiempos de actuación, se encontraron diferencias significativas en las medianas del tiempo del sistema, siendo menor el tiempo en los pacientes chagásicos (mediana de 74 minutos en el grupo de pacientes con Chagas, contra una mediana de 104 minutos en pacientes sin Chagas (Tabla 18).

Tiempos de actuación en el IAM (minutos)	Serología Chagas positiva (n= 23)	Serologia Chagas negativa (n= 319)	Valor de p
Tiempo del paciente (medianas-(IQ))	120 – (290)	90 – (195)	0.209
Tiempo del sistema (medianas-(IQ))	74 – (49)	104 –(88)	0.018

Tabla 18 – Tiempos de actuación (minutos), del paciente y del sistema, según serología para Chagas

4.7 Mortalidad y reinfarto intrahospitalario y su asociación con consumo de COC y Chagas

La mortalidad global intrahospitalaria fue del 4,4% (15/342), de las cuales 11 (73.3%) fueron por causas cardíacas y 4 (26.7%) por causas no cardíacas. La relación con los grupos de test positivo y negativos para COC, se muestran en Tabla 19. Aun cuando la mortalidad global fue mayor en el grupo de consumidores (9.1% contra 3.9%), las diferencias no alcanzan a ser significativas ($p=0.167$). La mortalidad por causa cardiovascular también fue mayor en el grupo de consumidores (9.1% contra 2.6%), con una diferencia bastante cercana al nivel de significación estadística ($p=0.079$, Tabla 20). La tasa de reinfarto fue muy baja, no presentándose ningún caso en el grupo de consumidores.

Eventos intrahospitalarios	Consumidores de cocaína (n= 33 p)	No consumidores de cocaína (n= 309 p)	Valor de p
Reinfarto (n y %)	0 (0.0)	2 (0.7)	---
Mortalidad global (n y %)	3 (9.1)	12 (3.9)	0.167
Mortalidad cardiovascular (n y %)	3 (9.1)	8 (2.6)	0.079

Tabla 19 – Eventos intrahospitalarios, según consumo de COC

Al considerar los grupos formados por pacientes con serología (+) y (-), se observa una muy baja mortalidad en el grupo de serología (+) ya que solo hubo una muerte entre los 23 pacientes (4.4%) y esta fue por causas cardíacas. No se observan diferencias significativas entre ambos grupos para ninguno de los tres puntos finales considerados.

Eventos intrahospitalarios	Serología Chagas positiva (n= 23)	Serología Chagas negativa (n= 319)	Valor de p
Reinfarto (n y %)	0	2 (0.6)	---
Mortalidad global (n y %)	1 (4.4)	14 (4.4)	1.000
Mortalidad cardiovascular (n y %)	1 (4.4)	10 (3.1)	0.541

Tabla 20 – Eventos intrahospitalarios según serología para Chagas

4.8 Mortalidad y reinfarto y su relación con consumo de COC y otros factores de riesgo

La mortalidad global intrahospitalaria fue de 4.4% (15/342) y la tasa de reinfarto del 0.6% (2/342). Para estudiar la influencia conjunta de grupos de factores de riesgo controlando las posibles interacciones entre ellos, se ajustaron distintos modelos de regresión logística, definiendo un punto final combinado de mortalidad y reinfarto intrahospitalario y distintos conjuntos de variables explicativas según su significado. Esta estrategia es necesaria por el desbalance del tamaño de los grupos de CC y NCC y la baja frecuencia del punto final, que no permiten estimar un modelo completo. El evento punto final combinado tuvo una ocurrencia del 5% (17 casos de 342).

En un modelo se consideraron en forma simultánea variables demográficas (edad y sexo), consumo de COC y factores de riesgo cardiovascular con sus interacciones. Las interacciones **entre factores de riesgo cardiovascular resultaron no significativas** y fueron removidas). La estimación de los coeficientes del modelo, su significatividad, los OR y sus intervalos de confianza del 95%, se muestran en la Tabla 21. La última fila de las Tablas 21 y 22, corresponden al test de ajuste de la regresión.

Factor	Coefficiente	OR	OR 95% IC	Valor de p
Constante	-4.46	----	-----	----
Edad	0.03	1.03	(0.98 – 1.08)	0.310
Sexo (M)	0.14	1.15	(0.28 – 4.63)	0.846
COC	1.27	3.54	(0.85 – 14.8)	0.110
DBT (Sí)	0.84	2.30	(0.78 – 6.81)	0.133
TBQ (Sí)	-0.75	0.47	(0.18 – 1.22)	0.191
DLP (Sí)	-1.18	0.31	(0.09 – 1.02)	0.040
HTA (Sí)	-0.75	0.47	(0.15 – 1.47)	0.383
Regresión: grados de Libertad 7, Adj Deviance 14.00, prueba Chi cuadrado 14.00				0.054

Tabla 21: Coeficientes estimados, OR e IC 95% del modelo para la respuesta muerte-reinfarto, con variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular como predictoras.

El valor de p del efecto predictor del “consumo de COC” sobre la probabilidad de muerte y reinfarto, ajustado por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular, arrojó un guarismo pequeño ($p=0,11$), que no alcanza a ser significativo al 5%, pero es casi significativo 0,10. Se calcula en este caso un IC 90% que resulta (1.07 – 11.76). Frente a iguales escenarios definidos por condiciones de edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular, puede decirse con un 90% de confianza, que el consumo de COC puede producir un aumento de la chance de muerte de hasta un 11%.

En otro modelo fueron considerados edad, consumo de COC (SI o NO), la variable clínica predictora de mortalidad, el índice de KK al ingreso (considerando sus cuatro categorías) y las tres variables angiográficas, **Flujo Timi pre y post** codificados en dos categorías, 0 a 2 vs 3 y **grado de trombo angiográfico** codificado en dos categorías, 0 a 3 y 4-5. **La única variable altamente significativa, fue el índice KK.** Se reestimó un modelo más simple conservando como variables de ajuste la edad, la condición de consumo de COC y el índice KK (Tabla 23). La categoría de comparación fijada, para estimar el efecto del índice KK fue la categoría A.

Factor	Coefficiente	OR	OR 95% IC	Valor de p
Constante	-6.48	----	-----	----
Edad	0.04	1.08	(0.98 – 1.10)	0.196
COC	1.03	2.79	(0.45 – 17.27)	0.283
Killip-Kimbal				
B	1.28	versus A: 3.60	(0.60 – 21.47)	0.000
C	3.61	versus A: 37.06	(4.52 – 303.61)	
D	4.42	versus A: 83.28	(19.21 – 361.16)	
Regresión: df 5, Adj Deviance: 46,55, Test Chi-Square: 326,17; df 334)				0.000

Tabla 22: Coeficientes estimados, OR e IC 95% del modelo para la respuesta muerte-reinfarto, con variables demográficas y clínicas como predictoras.

Ajustando por edad y consumo de COC, el índice de KK es un fuerte predictor de mortalidad y reinfarto intrahospitalario en pacientes con IAMCEST, habiendo chances de muerte más severas de todas las categorías al comparar con A, la más leve. Entre las categorías B versus C también hay diferencias significativas (OR= 10.29, IC 95%: 0.97 – 109.39), al igual que entre D versus B (OR=23.13, IC 95%: 3.78 – 141.59). La diferencia entre D versus C no alcanza la significatividad (OR=2.23, IC 95%: 0.26- 19.43).

Discusión y Conclusiones

5. Discusión y Conclusiones

Discusión

En el presente estudio no se encontraron diferencias en cuanto al sexo y los factores de riesgo como diabetes, hipertensión y dislipidemia. Sin embargo, los pacientes consumidores de COC fueron más jóvenes y fumaban más que los no consumidores. Más allá de la visión clásica que el paciente infartado y consumidor de COC se trata de un varón joven, estudios recientes demuestran que el problema del consumo ya viene de larga data y poblaciones más añosas siguen consumiendo por lo que no debe descartarse tal posibilidad, solo por la edad. Muchos estudios, entre ellos el de Defilippis y col. [150] plantean evaluar el consumo solo en adultos jóvenes lo que podría ser un error. Distintos reportes reflejan un aumento en la ingesta de drogas ilegales en adultos mayores de 50 años [151,152]. Los consumidores de drogas mayores de 50 años de hoy tuvieron una iniciación temprana y aún persisten con el hábito, aunque también existen aquellos que empiezan a consumir en edades más avanzadas. Esta tendencia puede deberse a un fenómeno demográfico que refleja el envejecimiento de la generación de los “*baby-boomers*”, (llamados así ya que nacieron durante el periodo del *baby boom*, esto es, la época en la que la tasa de natalidad se vio disparada en varios países anglosajones, sobre todo Estados Unidos, Canadá y Nueva Zelanda, luego de que la Segunda Guerra Mundial llegara a su fin, vale decir nacidos entre 1946 y 1964), además de una mayor oferta y accesibilidad al mercado de las drogas en la sociedad actual [153]. Incluso las guías europeas de SCA recomiendan realizar una anamnesis específica sobre consumo de drogas, fundamentalmente en menores de 50 años, pero nada se refiere a pacientes por encima de esa edad [154]. Un estudio de nuestro grupo publicado en el año 2023 [155] en el cual se evaluó el uso de COC y Marihuana en pacientes con IAMCEST mayores de 50 años demostró un consumo positivo en el 10.3% de los pacientes, de los cuales un 55% había utilizado COC, un 25% Marihuana y el 20% restante la asociación de ambas drogas. En otro estudio presentado oralmente en la Sociedad de Cardiología de Rosario (en prensa) comparamos el consumo de COC entre menores y mayores de 45 años que sufrieron un IAMCEST; observándose que en el último grupo la proporción de consumidores era del 45% (casi la mitad de la población). Estos individuos presentaron un perfil clínico y angiográfico peor que el grupo de menor edad y una mortalidad intrahospitalaria 4 veces mayor a pesar de no alcanzarse significancia estadística, probablemente por el tamaño de la muestra poblacional. Con respecto al tabaquismo se sabe que la exposición simultánea al tabaco y la COC eleva el riesgo de sufrir un infarto, habida cuenta que el tabaco induce vasoconstricción de las arterias coronarias mediante una estimulación alfa adrenérgica. La combinación COC-tabaco aumenta la FC y la PA sistémica, con lo que se incrementa la demanda miocárdica de oxígeno [105].

No hubo diferencias en las variables del ECG (localización del IAM y sumatoria del ST) ni tampoco en los tiempos de actuación, tanto del paciente como del sistema. En referencia a los

tiempos de intervención pensamos que los pacientes consumidores podían demorar algo más de tiempo en la consulta al sistema de salud, considerando que interpretasen el dolor torácico relacionado al consumo y no al infarto, y por ende tardar más; sin embargo, esto no se constató en la práctica. Probablemente las características propias del dolor del infarto alertaron de manera significativa a los pacientes consumidores y consultaron en los mismos tiempos que los no consumidores.

En base al análisis angiográfico se observó que el grado de trombo angiográfico (o sea la magnitud y complejidad de este según la escala de Gibson) fue más severo en el grupo de consumidores de COC. Esto se correlaciona con un peor flujo Timi post ICPp, lo que implica una peor reperusión. Ello se explicaría por efecto aditivo que produce la COC a la ya conocida fisiopatología del IAM. Como se describió, dentro de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la COC produce daño cardíaco, se incluye una mayor vasoconstricción coronaria además del marcado efecto procoagulante y trombogénico, justificando así un peor grado de trombo de la clasificación. Asimismo, se constató una mayor tasa de uso de aspiración manual del trombo (45.5 vs 32% entre consumidores y no consumidores) a pesar de que no alcanzó significancia estadística.

Respecto a los eventos intrahospitalarios la mortalidad global no mostró diferencia significativa, no obstante, fue mayor en el grupo de consumidores. La mortalidad cardiovascular también fue superior en el grupo de consumidores, pero la comparación estadística tampoco fue significativa. Sin dudas que la muerte es un evento duro y al no ser tan frecuente en nuestra población (menor al 5%) la cantidad de pacientes que se necesitan para encontrar diferencias significativas podría ser superior. Sin embargo, la muerte cardiovascular fue casi 4 veces mayor en el grupo de consumidores, con un valor de p próximo al nivel de significado estadístico.

En el subanálisis de pacientes con serología (+) para enfermedad de Chagas vs serología (-) no se encontraron diferencias en casi ninguno de los ítems analizados salvo que los pacientes infartados con serología (+) fueron de mayor edad y el tiempo del sistema fue menor. No encontramos un fundamento que pudiese explicar la mayor edad ya que no hubo diferencias en ninguna otra variable analizada. Con respecto al tiempo del sistema tampoco se encuentra una explicación a tal diferencia.

Con respecto a la triple asociación IAMCEST, COC y serología (+) hubo solo un paciente que presentó consumo de COC en el cual se detectó serología (+) para enfermedad de Chagas, por lo cual no se puede sacar ninguna conclusión sobre esta asociación ya que su ocurrencia es filiforme.

En lo concerniente al análisis multivariado el valor de p en cuanto al efecto predictor del “consumo de COC” sobre la probabilidad de muerte y reinfarcto (punto final combinado), ajustado por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular, resultó ser pequeño ($p=0.11$), que

no alcanzó a ser significativo al 5%, pero si lo fue a un nivel de error alfa del 10%. En este caso el IC al 90% resulta estar siempre en zona de riesgo (1.07 – 11.76). Frente a iguales escenarios definidos por condiciones de edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular, puede decirse con un 90% de confianza, que el consumo de COC puede producir un aumento de la chance de muerte y reinfarto de hasta un 11%.

Por otra parte, en el mismo análisis, la severidad de la IC al ingreso (evaluado por el índice de KK) es un fuerte predictor de mortalidad y reinfarto intrahospitalario en pacientes con IAMCEST.

El consumo de drogas recreativas es la causa más común de morbilidad y mortalidad prevenibles en todo el mundo [156]. La prevalencia del consumo de dichas drogas observada en la población general menor de 65 años ha sido reportada por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. En Francia, la prevalencia del consumo de drogas recreativas es del 11,4%, por delante de Italia (10.6%), el Reino Unido (8.7%) y Alemania (7.8%) [157]. Es de destacar que se conoce que esta prevalencia es mayor en EE.UU., aproximadamente el 16% [158].

En muy pocos estudios de IAMCEST se ha analizado el consumo de COC midiendo la misma en orina lo que nos da la certeza del consumo (en el corto plazo), ya que el interrogatorio es sumamente variable y limitado en la capacidad de detectar el mismo. Es importante destacar el alto porcentaje de negación que existe al uso por parte de los pacientes, de ahí la necesidad de contar con otros métodos que aseguren identificar al paciente consumidor. El trabajo de Bosch y col. realizado en España evidenció una negación al consumo del 19% [104]; muy inferior al 50% de nuestro trabajo.

La mayoría de los estudios que se han revisado en la literatura sobre pacientes consumidores de COC que sufrieron un SCA (no específicamente un IAMCEST) provienen de otros países: España (estudio RUTI-cocaína), Estados Unidos (registro ACTION) y Suiza (estudio Swiss AMIS Plus) entre otros [159-161]. No se han encontrado estudios de COC y SCA publicados en nuestro país.

En la presente investigación, uno de cada 10 pacientes (9.7%) admitidos en Sala de Hemodinamia cursando un IAMCEST y que fueron sometidos a una ICPp habían consumido COC en los días previos al ingreso. Esta cifra es superior a la reportada por otros estudios a saber: el estudio RUTI-cocaína registró 6.8% en menores de 50 años [159]; mientras que el trabajo de Ebner y colaboradores [162], presentado en el Congreso americano de Cardiología en el año 2020 evidenció 7.7% con un promedio de edad de 60.5 años. Por su parte, el trabajo de Shitole y colaboradores [163], realizado en Estados Unidos, registró 5.7% con un promedio de edad de 51 años. En paralelo, el reporte de Chibungu y colaboradores [164], con cuatro años de

experiencia evidenció 4.2% sobre 378 pacientes con IAM y con un promedio de edad de 49.5 años entre los pacientes con infarto asociado a COC.

Tras una búsqueda exhaustiva, podemos sostener que no existen estudios en nuestro país (y obviamente tampoco en nuestra ciudad) donde se haya evaluado el consumo de COC en pacientes con IAMCEST. El mayor número de consumidores de nuestra población debería alertarnos seriamente sobre esta suerte de epidemia que constituye hoy en día las “drogas recreacionales” y su impacto sobre la salud en general y cardiovascular en particular. Por otra parte, no podemos saber si lo observado representa a la ciudad de Rosario en su totalidad ya que solo se incluyeron pacientes de la Salud Pública lo que impone una cuota de cautela en términos inferenciales.

Recientemente se publicó un subestudio francés [165] del ADDICT-ICU donde se analizaron los pacientes específicamente con IAMCEST en la búsqueda de varias drogas recreacionales en un test de orina. La prevalencia del consumo de COC fue del 1.2%, muy inferior a los datos reportados en nuestro estudio. Evaluaron otras drogas también y en total la ocurrencia fue del 12.6% (incluyendo además de la COC, marihuana, anfetamina, metanfetamina, heroína y otros opioides). En el estudio galo se observa una tasa de subreporte del consumo de drogas del 46.3%, cifras coincidentes con las de nuestra investigación que nuevamente resaltan la limitación importante de aquellas indagaciones que evalúan el impacto clínico de las drogas recreativas informados únicamente mediante una entrevista basada en datos declarativos, que deja entrever la existencia de un riesgo importante en términos de subestimación de la prevalencia real. Además, la tasa de eventos cardíacos mayores en el grupo de consumidores de drogas recreacionales fue mayor. En nuestro estudio también lo observamos, aunque no alcanzó a ser estadísticamente significativo.

Finalmente, el uso de drogas recreativas debería considerarse como un factor de riesgo modificable que se observa con frecuencia en pacientes con IAMCEST. Si bien las guías actuales no recomiendan investigar el uso de drogas recreativas en test de orina, los resultados de nuestro estudio como así también el estudio francés citado más arriba, sugieren un interés potencial en el cribado multidrogas en orina al ingreso en pacientes con IAMCEST, fundamentalmente hombres y fumadores, debido a su asociación con un peor pronóstico hospitalario. Por otra parte, la detección de COC podría ser el primer paso para informar a los pacientes sobre el riesgo asociado a su consumo y persuadirlos a que dejen de hacerlo.

Limitaciones del estudio

1. Realización exclusiva en un único centro público de atención de pacientes de la ciudad de Rosario, en un programa de atención en red de los pacientes con IAMCEST (Red pública regional municipal y provincial) lo que podría no ser representativo de toda la ciudad de Rosario y menos del país.
2. En el análisis ingresaron sólo los pacientes con IAMCEST a los cuales se les realizó efectivamente una ICPp. Fueron excluidos aquellos con coronarias sin obstrucciones significativas que no requirieron ICPp como así también pacientes que fallecieron en el traslado o durante la intervención y por tal motivo no se pudiera tomar las muestras de sangre y orina correspondiente.
3. La detección de COC se realizó a través de un método cualitativo, no se realizó confirmación por metodología cuantitativa. Los exámenes para la detección de drogas de abuso se solicitan habitualmente para dilucidar con exactitud si la persona se encuentra en ese momento bajo los efectos de la droga, o para determinar si la persona se ha expuesto a las drogas en el pasado reciente. Las pruebas rápidas para detectar drogas de abuso en orina son de amplio uso, sin embargo, son de nula utilidad para cuantificarlas o para determinar la duración del consumo. Así, no es posible establecer con esta metodología, si el abuso de una droga es frecuente, esporádico o casual.
4. No se puede relacionar el tiempo transcurrido desde la última toma de COC hasta el comienzo de los síntomas del IAM.
5. En el presente trabajo se registró solamente la mortalidad del período hospitalario. Un seguimiento más alejado se impone, incluyendo el ingreso de los pacientes a un programa de rehabilitación de su adicción; una valoración en el tiempo multidisciplinaria que incluya cardiólogos, psiquiatras y psicólogos podría brindar datos importantes de pronóstico alejado.
6. Se necesitan estudios multicéntricos, a gran escala, para evaluar resultados en este grupo de pacientes con IAMCEST consumidores de COC para llegar a conclusiones más firmes; el presente trabajo sólo es el puntapié inicial que pone en evidencia una nueva problemática de la actividad profesional cardiológica diaria.

Conclusiones

En esta cohorte de estudio prospectiva de 342 pacientes con IAMCEST que accedieron a una ICPp en el HPC a los cuales se les buscó la presencia reciente de COC en test urinarios, en un período de tiempo mayor a 2 años, la ocurrencia del consumo fue del 9.7% (33 pacientes). Este valor fue prácticamente el doble del referido en el interrogatorio, de manera voluntaria, de dicho consumo. Este tipo de hallazgo demuestra claramente que, en el futuro, estudios no ciertamente definitorios del consumo (basados solo en el interrogatorio) estarán sesgados al

comparar desenlaces ya que muchos pacientes con consumición entrarán en grupos sin tal antecedente, generando una inexactitud en los resultados.

Los pacientes del grupo COC + fueron mayormente de sexo masculino y de menor edad. Respecto a los factores de riesgo cardiovascular no hubo diferencias entre ambos grupos, sin embargo, en el grupo COC + se constató una mayor cantidad de fumadores. Respecto a la presencia de enfermedad coronaria previa, no se registró diferencia entre ambos grupos. Al analizar las características clínicas del IAM, como ser localización del mismo y presencia de IC al ingreso, los grupos fueron semejantes. Se evaluaron asimismo variables del ECG como ser sumatoria del ST pre y post intervención sin que se detectaran diferencias entre ambos grupos. Al analizar variables angiográficas y del procedimiento, los pacientes del grupo COC + presentaron un grado de trombo angiográfico más elevado, como así también un peor flujo coronario luego de la intervención. También en el grupo COC + se usaron más maniobras de aspiración manual del trombo. Todo esto, mayor grado de trombo, peor flujo Timi y considerables maniobras de trombo-aspiración podrían ser explicadas por una superior carga trombótica de estos pacientes al igual que más compromiso microcirculatorio, lo cual podría ser responsable de una mayor mortalidad cardiovascular, que de cualquier manera no alcanzó a ser estadísticamente significativa.

A todos los pacientes al ingreso también se les tomó una muestra de sangre para realizar determinaciones con miras a establecer la presencia de infección por *T. cruzi*. Respecto a esta covariable, no se evidenciaron diferencias de significación entre los grupos Chagas + y Chagas – y tampoco impactó de manera significativa en los resultados de la ICPp. La asociación Chagas con consumo de COC fue muy infrecuente, lo cual nos inhabilita para extraer conclusión alguna sobre esta asociación.

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas

1. Dagnino JS. De la coca a la COC. *Rev Chil Anest* **2010**; 39: 280-291
2. García Hoyos JC. De la coca a la COC, una historia por contar. Centro de Estudios Políticos e Internacionales, Facultades de Ciencia Política y Gobierno y de Relaciones Internacionales. Editorial Universal del Rosario, Bogotá. **2006**. 228 páginas.
3. Eiswirth, NA, Smith DE, Wesson DR. Current Perspectives on cocaine use in America. *Journal of Psychedelic Drugs* [publicado en **1972**, en Internet en enero **2012**] [citado en enero 2017] Vol.5 Num.2 (153-157). Disponible en <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.1972.10471490?journalCode=ujpd>.
4. Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. COC: aspectos farmacológicos. *Adicciones* **2002**; 14:57-64.
5. Pergolizzi J V, Magnusson P, Lequang J K, et al. Cocaine and Cardiotoxicity: A Literature Review. *Cureus* **2021**;13(4): e14594. DOI 10.7759/cureus.14594
6. Bush DM. The U.S. Mandatory Guidelines for Federal Workplace drug testing programs: current status and future considerations. *Forensic Science International* **2008**;174:111-119.
7. Leshner AI. Molecular Mechanisms of Cocaine Addiction. *N Engl J Med* **1996**;335:128-129
8. Vongpatanasin W, Mansour Y, Chavoshan B, et al. *Circulation* **1999**; 100:497-502.
9. Przywara DA, Dambach GE. Direct actions of cocaine on cardiac cellular electrical activity. *Circ Res* **1989**;65:185–192.
10. Egashira K, Morgan KG, Morgan JP. Effects of cocaine on excitation contraction coupling of aortic smooth muscle from the ferret. *J Clin Invest* **1991**;87:1322–1328.
11. Mouhaffel AH, Madu EC et al. Cardiovascular complications of cocaine. *Chest* **1995**;107(5): 1426-1434.
12. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* **1986**; 313:1495-1499.
13. Coleman DL, Ross TF, Naughton JL. Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West J Med* **1982**; 136:444-46.
14. Minor RL, Scott BD, et al. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* **1992**;116(9):776-777
15. Lange RA, Willard JE. Cardiovascular effects of cocaine. *Heart Dis Stroke* **1993**; 2:136-41.
16. Fischman MW, Schuster CR, Resnekov L, et al. Cardiovascular and subjective effects of intravenous cocaine administration in humans. *Arch Gen Psychiatry* **1976**;33:983–989.
17. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* **1989**;321:1557–1562.
18. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, et al. Coronary artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med* **1994**; 330:454-59. 8
19. Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, et al. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by coincubation with sigma-receptor antagonists. *Circulation* **1998**;98:385–390.
20. Mo W, Singh AK, Arruda JA, et al. Role of nitric oxide in cocaine induced acute hypertension. *Am J Hypertens* **1998**;11:708 –714.

21. Flores ED, Lange RA, Cigarroa RG, et al. Effect of cocaine on coronary artery dimensions in atherosclerotic coronary artery disease: enhanced vasoconstriction at sites of significant stenoses. *J Am Coll Cardiol* **1990**;16:74–79.
22. Havranek EP, Nademanee K, Grayburn PA, et al. Endothelium dependent vasorelaxation is impaired in cocaine arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* **1996**;28:1168–1174.
23. Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J, et al. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart* **2000**;83:688–695.
24. Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, Cabral C, et al. Activation of human platelets by cocaine. *Circulation* **1993**;88:876–883.
25. Zucker MB. Platelet function. In: Williams WJ, Butler E, Erslev AJ, et al, eds. *Hematology*. 4th ed. New York: McGrawHill, **1983**; 1179.
26. Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, et al. Activation of human platelets by cocaine. *Circulation* **1993**; 88:876-83.
27. Siegel AJ, Mendelson JH, Sholar MB, et al. Effect of cocaine usage on C-reactive protein, von Willebrand factor, and fibrinogen. *Am J Cardiol* **2002**;89:1133–1135.
28. Langer RO, Perry LI, Heavilin D. The cardiovascular toxicity of cocaine in the rabbit. *Fed Proc* **1983**; 42:1360.
29. Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, et al. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol* **1991**;17:1553–1560.
30. Chambers HF, Morris L, Tanber MG, et al. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* **1987**; 106:833-36.
31. Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of infective endocarditis. In: Sande MA, Kaye D, Root RK, eds. *Endocarditis*. New York: Churchill Livingstone, **1984**; 1-32.
32. Hale SL, Alker KJ, Rezkalla S, et al. Cardiodepressant effects of cocaine. *J Am Coll Cardiol* **1989**; 13:78.
33. Virmani R, Robinowitz M, Smipek JE, et al. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J* **1988**; 115:1068-76.
34. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The cardiovascular effects of cocaine. *J AM Coll Cardiol* **2017**;70:101-13.
35. Su J, Li J, Li W, et al. Cocaine induces apoptosis in primary cultured rat aortic vascular smooth muscle cells: possible relationship to aortic dissection, atherosclerosis, and hypertension. *Int J Toxicol* **2004**;23:233–7.
36. Steinhauer JR, Caulfield JB. Spontaneous coronary artery dissection associated with cocaine use: a case report and brief review. *Cardiovasc Pathol* **2001**;10:141–5.
37. Dabbouseh NM, Ardelt A. Cocaine mediated apoptosis of vascular cells as a mechanism for carotid artery dissection leading to ischemic stroke. *Med Hypotheses* **2011**;77:201–3.
38. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, ESC Committee for Practice Guidelines. Third universal definition of Myocardial infarction. *Eur Heart J* **2012**;33(20):2551–2567.
39. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary

- artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J* **2009**;158(4):688–694.
40. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, et al. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation* **2016**;133(20):1916–1926.
 41. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* **2016**;37(42):3232–3245.
 42. Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015. In: Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; **2016**.
 43. Khera S, Kolte D, Gupta T, et al. Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of ST elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol* **2015**;66(18):1961–1972.
 44. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* **2016**;37(42):3232–3245.
 45. Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* **2012**;308(10):998–1006.
 46. Gale CP, Allan V, Cattle BA, et al. Trends inhospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart* **2014**;100(7):582–589.
 47. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* **2014**;35(29):1957–1970.
 48. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* **2014**;64(20):2101–2108.
 49. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* **2013**;61(12):1222–1230.
 50. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* **2016**;37(1):24–34.
 51. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* **2004**;126(2):461–469.
 52. Kaul P, Armstrong PW, Sookram S, et al. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST elevation myocardial infarction. *Am Heart J* **2011**;161(1):91–97.
 53. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women’s cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE). and the

- National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* **2010**;160(1):80–87.
54. de Torbal A, Boersma E, Kors JA, et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* **2006**;27(6):729–736.
 55. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, et al. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* **2003**;139(12):979–986.
 56. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* **2006**;97(4):437–442.
 57. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, et al. Prehospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care* **2011**;13(2):56–67.
 58. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, et al. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* **2009**;2(4):339–346.
 59. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, et al. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Heart* **2014**;100(12):944–950.
 60. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Norgaard BL, et al. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* **2011**;32(4):430–436.
 61. Chan AW, Kornder J, Elliott H, et al. Improved survival associated with prehospital triage strategy in a large regional ST-segment elevation myocardial infarction program. *JACC Cardiovasc Interv* **2012**;5(12):1239–46.
 62. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol* **2014**;63(7):630–635.
 63. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with STElevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* **2015**;8(1):e001593.
 64. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* **2016**;37(3):245–252.
 65. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST segment elevation myocardial infarction. *Circulation* **2015**;131(24):2143–2150.
 66. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**;8:CD007160.
 67. Hofmann R, James SK, Svensson L, et al. Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial. *Am Heart J* **2014**;167(3):322–328.

68. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *BMJ* **1976**;1(6018):1121–1123.
69. McCord J, Jneid H, Hollander JE, et al. Management of cocaine-associated chest pain and Myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac care Committee of the Council on Clinical cardiology. *Circulation* **2008**;117:1897-907.
70. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* **2001**;345:351–358.
71. Ting H, Krumholz H, Bradley H et al. Implementation and Integration of Prehospital ECGs Into Systems of Care for Acute Coronary Syndrome. *Circulation* **2008**;118:1066-1079.
72. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, et al. “Stent 4 Life”. Targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroInterv* **2009**;4:555-557.
73. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* **2010**;304(7):763–771.
74. Fordyce CB, Al-Khalidi HR, Jollis JG, et al. STEMI Systems Accelerator Project. Association of rapid care process implementation on reperfusion times across multiple ST segment elevation myocardial infarction networks. *Circ Cardiovasc Interv* **2017**;10(1):e004061.
75. Stowens JC, Sonnad SS, Rosenbaum RA. Using EMS dispatch to trigger STEMI alerts decreases door-to-balloon times. *West J Emerg Med* **2015**;16(3):472–480.
76. Squire BT, Tamayo-Sarver JH, Rashi P, et al. Effect of prehospital cardiac catheterization lab activation on door-to-balloon time, mortality, and false-positive activation. *Prehosp Emerg Care* **2014**;18(1):1–8.
77. Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet* **2015**;385(9973):1114–1122.
78. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, et al. Emergency department bypass for ST-segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation* **2013**;128(4):352–359.
79. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* **2011**;305(24):2540–2547.
80. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* **2010**;304(7):763–771.
81. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, et al. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* **2005**;26(19):2063–2074.
82. Welsh RC, Chang W, Goldstein P, et al. Time to treatment and the impact of a physician on prehospital management of acute ST elevation myocardial infarction: insights from the ASSENT-3 PLUS trial. *Heart* **2005**;91(11):1400–1406.

83. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, et al. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* **1999**;340(21):1640–1648.
84. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **1999**;341(19):1413–1419.
85. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomized multicentre trial. *Lancet* **2015**;385(9986):2465–2476.
86. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. RIVAL Trial Group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* **2011**;377(9775):1409–1420.
87. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* **2012**;60(24):2481–2489.
88. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* **2004**;116(4):253–262.
89. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* **2007**;28(22):2706–2713.
90. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al. COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular Events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* **2012**;308(8):777–787.
91. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* **2012**;380(9852):1482–1490.
92. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet* **2016**;387(10016):357–366.
93. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFERSTEMI). *J Am Coll Cardiol* **2014**;63(20):2088–2098.
94. Belle L, Motreff P, Mangin L, et al. MIMI Investigators. Comparison of immediate with delayed stenting using the minimalist immediate mechanical intervention approach in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: the MIMI Study. *Circ Cardiovasc Interv* **2016**;9(3):e003388.
95. Kelbaek H, Hofsten DE, Kober L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* **2016**;387(10034):2199–2206.

96. DeWood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *N Engl J Med* **1980**; 303:897-902.
97. Gibson CM, de Lemos J, Murphy S et al. Combination Therapy with Abciximab Reduces Angiographically Evident Thrombus in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* **2001**;103:2550-2554.
98. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* **2009**;30(18):2193–2203.
99. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. TASTE Trial. Thrombus aspiration during STsegment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* **2013**;369(17):1587–1597.
100. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. TOTAL Investigators. Outcomes after Thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet* **2016**;387(10014):127–135.
101. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, TOTAL Investigators. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* **2015**;36(35):2364–2372.
102. Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation* **2017**;135(2):143–152.
103. Vroegop MP, Franssen EJ, van der Voort, HJ et al. The emergency care of cocaine intoxications. *Neth J Med.* **2009**;67(4):122-6.
104. Bosch X, Loma-Orsorio P, Guasch E, y col. Prevalencia, características clínicas y riesgo de infarto de miocardio en pacientes con dolor torácico y consumo de COC. *Rev Esp Cardiol* **2010**;63:1028–34.
105. Gili M, Ramírez G, Bejar L, y col. Trastornos por COC e infarto agudo de miocardio, prolongación de estancias y exceso de costes hospitalarios. *Rev Esp Cardiol* **2014**;67:545–51.
106. Carrillo X, Curoós A, Muga R, et al. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in hospital outcomes. *Eur Heart J* **2011**;32:1244–50.
107. Rodríguez-Esteban M, Mesa-Fumero J, Facenda-Lorenzo M, y col. Síndrome coronario agudo y COC. *Med Clin* **2009**;133:132-4.
108. Galicia M, Nogué S, Burillo-Putze G. Diez años de asistencias urgentes a consumidores de COC en España. *Med Clin* **2014**.
Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.023>.
109. Veas N, Lindefjeld D, Winter JL, et al. Deterioro del flujo microvascular coronario durante la angioplastia primaria en pacientes consumidores de COC. *Rev Chil Cardiol* **2014**;33: 95-100.
110. Weber JE, Hollander JE, Murphy SA, et al. Quantitative comparison of coronary artery flow and myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction in the presence and absence of recent cocaine use. *J Thromb Thrombolysis* **2002**;14:239-45.
111. Stone G, Cox D, García E, Brodie B, Grines C. Normal flow (TIMI 3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction. *Circulation* **2001**;104:636-41.
112. Alajaji WA, Akl EA, Farha A, et al. Surgical versus medical management of patients with acute ischemic mitral regurgitation: a systematic review. *BMC Res Notes* **2015**;8:712.

113. Bowers TR, O'Neill WW, Grines C, et al. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med* **1998**;338:933–940.
114. Rezkalla SH, Kloner RA. No-Reflow Phenomenon. *Circulation* **2002**;105:656–62
115. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2001**;38:666–71.
116. Matetzky S, Barabash GI, Shahar A. Early T wave inversion after thrombolytic therapy predicts better coronary perfusion: clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* **1994**;2:378–83.
117. Schroder R, Wegsscheider K, Schroder K, et al., for the INJECT trial group. Extent of early segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. *J Am Coll Cardiol* **1995**;27:1657–64.
118. Clement A, Dillinger JG, Ramonatxo A, et al. In-hospital prognosis of acute ST-elevation myocardial infarction in patients with recent recreational drug use. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* **2024**;00, 1–9.
119. Murray CJL, López AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* **2013**;369: 448–457.
120. World Drug Report **2021**. U. N. Off. Drugs Crime. // www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html.
121. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report **2021**: trends and developments. Luxembourg: Publications office of the European Union, https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trendsdevelopments/2021_en. doi:10.2810/18539TD-AT-21-001-EN-N.
122. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* **2017**;00,1–66.
123. O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* **2013**;61:4.
124. Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI, et al. Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* **2013**; 165:170–175.
125. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2023 00, 1–107.
126. Moloeznik L, Beloscar J. Conceptos prácticos sobre Enfermedad de Chagas Mazza. Facultad de Ciencias Médicas.
127. Marin-Neto JA, Rassi Jr A, Simões MV, Maciel BC, Schmidt A. Chagas heart disease. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ et al, editors. Evidence-Based Cardiology. 3rd edition. Chapter 51; **2010**. p. 823–841.
128. Feit A, El-Sherif N, Korostoff S. Chagas' disease masquerading as coronary artery disease. *Arch Intern Med* **1983**;143:144–145.
129. Simões MV, Mello-Ayres E, Attab-Santos JL, et al. Detection of myocardial ischemia in Chagas' heart disease patients with angina-like symptoms by the effort test and Holter monitoring. *Arq Bras Cardiol* **1993**; 60:315–319.
130. Hammermeister KE, Caeiro T, Crespo E, Palmero H, Gibson DG. Left ventricular wall motion in patients with Chagas' disease. *Br Heart J* **1984**; 51:70–76.

131. Arreaza N, Puigbó JJ, Acquatella H, Casal H, Giordano H, Valecillos R, et al. Radionuclide evaluation of left ventricular function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *J Nucl Med* **1983**;24:563-567.
132. Marin-Neto JA, Simoes MV, Rassi junior A. Pathogenesis of Chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop* **2013**;46(5):536-541.
133. Hagar JM, Rahintoola SH. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med* **1991**;325:763-768.
134. Bestetti R, Ariolli MT, do Carmo L et al. Clinical characteristics of acute myocardial infarction in patients with Chagas' disease. *Int J Cardiol* **1992**;35:371-376.
135. Oliveira JSM, Santos JCM, Muccillo G, Ferreira A. Increased capacity of the coronary arteries in chronic Chagas' disease: further support for the neurogenic pathogenetic concept. *Am J Cardiol* **1985**;109:304-308.
136. Ferreira CS, Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Souza WF, Silva- Neto JJ. Coronariografia post-mortem na cardite chagásica crônica. Correlação anátomo-radiológica. *Arq Bras Cardiol* **1980**;34:81-86.
137. Higuchi ML, Brito T, Parzianello LC, Fukasawa S, Ramires JA. Severe arteriolar dilatation and ischemic lesions in chronic Chagas' cardiopathy: a 3D confocal laser microscopic study. *J Am Coll Cardiol* **1998**;31:382.
138. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med* **2008**;8(6):510-8.
139. Tanowitz H, Machado F, Spray D et al. Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* **2015**;13(12):1393-409.
140. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel B et al. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. *Circulation* **2007**;115:1109-1123.
141. Calenta C, Najenson M, Zangroniz P y col. Infarto agudo de miocardio con elevación del ST en pacientes adictos a la COC. Intervención coronaria percutánea primaria. Prevalencia, características clínicas y resultados. Presentado en la 3ª sesión plenaria de temas libres de la Sociedad de cardiología de Rosario. Noviembre **2018**.
142. Protracted Elimination of Cocaine Metabolites in Long-Term High-Dose Cocaine Abusers. Weiss R, Gawin F. *Am J of Medicine*. *Am J Med* **1988**;85:879-880.
143. Stent - Save a life! Argentina. Recuperado de: <http://stentsavealife.com.ar/>
144. Killip T, Kimball J. Treatment of Myocardial Infarction in a Coronary Care Unit. *Am J Cardiol* **1967**;20(4):457-464.
145. Hicks K, Tcheng J, Bazkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Col Cardiol* **2015**; 66: 403-469.
146. Raouf M, Bettinger JJ and Fudin J. A Practical Guide to Urine Drug Monitoring. **2018** Federal practitioner 38-44.
147. Dietzen DJ, Ecos K, Friedman D, Beason S. Positive predictive values of abused drug immunoassays on the Beckman Synchron in a veteran population. *J Anal Toxicol*. **2001**;25(3):174-178.

148. Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G, et al. Drugs-of-abuse testing in urine: statistical approach and experimental comparison of immunochemical and chromatographic techniques. *J Anal Toxicol.* **1994**;18(5):278-291
149. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC, et al. Urine Drug Screening: Practical Guide for Clinicians. **2008** *Mayo Clin Proc.* 83(1):66-76.
150. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, et al. Cocaine and marijuana use among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2018**;71: 2540–2551.
151. Fahmy V, Hatch S, Hotopf M, et al. Prevalences of illicit drug use in people aged 50 years and over from two surveys. *Age Ageing* **2012**; 41: 553-555.
152. Chhatre S, Cook R, Mallik E, et al. Trends in substance use admissions among older adults. *BMC Health Serv Res* **2017**;17:584.
153. Gfroerer J, Penne M, Pemberton M, et al. Substance abuse treatment need among older adults in 2020: the impact of the aging baby-boom cohort. *Drug Alcohol Depend* **2003**; 69: 127-135.
154. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-Elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Col Cardiol* **2014**; 64: e139-e228.
155. Calenta C, Najenson M, Zangroniz PD y col. Marihuana y cocaína en pacientes mayores de 50 años con infarto agudo de miocardio. Prevalencia y evolución hospitalaria. *Rev Fed Arg Cardiol* **2023**; 52(4): 192-198
156. Murray CJL, López AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* **2013**;369:448–57.
157. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2021: trends and developments. LU: Publications Office, 2021. Available: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/18539>
158. Use of illicit drugs continues to rise. *JAMA* **2019**;322:1543
159. Carrillo X, Vilalta V, Cediell G. Trends in prevalence and outcomes of acute coronary syndrome associated with cocaine consumption: The RUTI-cocaine study. *Int J Cardiol* **2019**; 283: 23-27.
160. Gupta N, Washam J, Mountantonakis S, et al. Characteristics, management, and outcomes of cocaine-positive patients with acute coronary syndrome (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* **2014**; 113:749-756.
161. Garzoli G, Biasco L, Radonovic D, et al. Cocaine consumption and acute coronary syndromes: a cross-sectional study from the Swiss registry AMIS Plus. *Cardiovasc Med* **2021**;24: w10044.
162. Ebner B, Vaz I, Gomez C, et al. Prevalence, characteristics and outcomes of cocaine-induced myocardial infarction (abstract). *J Am Col Cardiol* **2020**;75:187.
163. Shitole S, Kayo N, Srinivas V et al. Clinical Profile, Acute Care, and Middle-Term Outcomes of Cocaine-Associated ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in an Inner-City Community. *Am J Cardiol* **2016**;117:1224-1230.
164. Chibungu A, Gundareddy V, Wright S, et al. Management of Cocaine-Induced Myocardial Infarction: 4-Year Experience at an Urban Medical Center. *South Med J* **2016**; 109: 185-190.

165. Clement A, Dillinger JG, Ramonatxo A, et al. In-hospital prognosis of acute ST-elevation myocardial infarction in patients with recent recreational drug use. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2024**;13(4):324-332.