

CARACTERÍSTICAS Y COMPLICACIONES DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR COCAÍNA: UN ESTUDIO TRANSVERSAL EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE COLOMBIA.

Laura Jiménez Ospina¹, Juan Pablo Zapata Ospina², Mateo Pineda Álvarez³, Juliana Quintero Aguirre⁴.

Poner filiaciones

¹Residente Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

² Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia,

³ Médico y Cirujano, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia,

⁴Departamento de Toxicología, Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Resumen:

Introducción: La producción y el consumo de cocaína han incrementado en el mundo y con ello el número de consultas a urgencias y hospitalizaciones por intoxicación aguda. Para fortalecer la toxicovigilancia en este tema, el objetivo de este estudio fue describir las características sociodemográficas y clínicas, así como la frecuencia de complicaciones de los pacientes intoxicados por cocaína que acudieron al servicio de urgencias de un hospital de alta complejidad de Colombia durante 2016 y 2019.

Método: Estudio descriptivo de corte transversal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de intoxicación por cocaína, según la historia clínica y test de cocaína positivo, sin enfermedad sistémica de base que afectara directamente la supervivencia. Se estimó la prevalencia de complicaciones y muerte y se describen las características sociodemográficas y clínicas

Resultados: la muestra fue de 159 pacientes, en su mayoría hombres, con bajo nivel de educación, con una mediana de edad de 31 años. Se encontró una mortalidad de 3.8%, una incidencia de 29,6% (IC95% 22,6 a 37,3%) para lesión renal aguda (LRA), 8,8% (IC95% 4,3 – 14,3%) para insuficiencia hepática aguda (IHA), 4,4% (IC95% 1,8 a 8,9%) para infarto agudo de miocardio (IAM) y 4.4% (IC 95% 1.8-8.9%) para ataque cerebrovascular (ACV). Los niveles elevados de fosfocreatinin quinasa (CPK) fueron encontrados con valores mayor a mil en 80% de pacientes con LRA, 100% de IHA, en 50% de pacientes con ECV.

Conclusión: la intoxicación aguda por cocaína puede producir alteraciones multirgánicas principalmente a nivel renal y hepático, las cuales pueden ser por daño directo, pero también posiblemente por daño muscular reflejado en la elevación de la CPK y el cual podría contribuir al deterioro de la función renal y aumento en

transaminasa. Esto puede indicar la necesidad de vigilancia estricta de esta enzima y su investigación como variable pronóstica.

Las palabras claves: Cocaína, Trastornos Relacionados con Cocaína / complicaciones, Lesión Renal Aguda, Enfermedad Hepática Inducida por Sustancias y Drogas, Rabdomiólisis

Keywords:

Cocaine
Cocaine-Related Disorders /complications
Chemical and Drug Induced Liver Injury
Acute Kidney Injury
Rhabdomyolysis

INTRODUCCION

La cocaína es un alcaloide con poder adictivo que se obtiene de las hojas del arbusto *Erythroxylum coca*, planta nativa de las montañas de los Andes en Suramérica (1). Su producción y distribución en el mundo se ha incrementado en los últimos años. Según el Informe Mundial sobre las Drogas de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) del 2019, el cultivo global de coca en el 2017 se calculó en 245 000 hectáreas, con una producción de cocaína de 1.976 toneladas, que representa un incremento del 25% con respecto al 2016. Esto se corresponde a su vez con un aumento en el consumo. Para el 2017 se estimó que alrededor del mundo 18 millones de personas entre 15 y 64 años habían consumido cocaína en el pasado, lo que equivale a cerca del 0,4% de la población (2). Según el reporte de la GDS (de las siglas en inglés *Global Drug Survey*) del 2018, el 36,7% de los más de 14000 encuestados, con una media de edad de 28 años, habían consumido cocaína alguna vez en la vida y el 26,8% lo había hecho en el último año (3). Colombia, a pesar de los informes sobre esfuerzos para la erradicación, sigue siendo principal productor y distribuidor de coca en el mundo, con una extensión de 17% de la superficie dedicada al cultivo y un incremento del 31% de la producción (4). El consumo es igual de frecuente pues, según el estudio de prevalencia nacional, cerca de 162 mil personas consumieron cocaína en el último año, lo que la convierte en la segunda sustancia ilícita de mayor consumo en el país (5).

El consumo de cocaína puede resultar en problemas médicos, psicológicos y sociales, incluyendo los relacionados con el crimen y la violencia de ahí que sea considerado un problema de salud pública (6, 7). Su consumo agudo produce un efecto estimulante, con incremento en el nivel de conciencia, disminución en la necesidad de dormir y exaltación afectiva que llega a la euforia, que se pueden acompañar de ansiedad, irritabilidad, taquicardia, hipertensión, diaforesis, náuseas y síntomas psicóticos (8). Aunque puede variar según la dosis, la vía de administración y el consumo concomitante de otros tóxicos, la intoxicación aguda por cocaína produce una alteración progresiva en distintos órganos (9), explicada en parte por la inhibición de la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina, los cuales aumentan en la hendidura sináptica y ocasionan un estímulo sostenido de la actividad simpaticomimético (10, 11). Las complicaciones más

frecuentes incluyen las cardiovasculares, renales, hepáticas, neurológicas y pulmonares, que llevan incluso a la muerte.

En las últimas décadas se ha reportado un incremento en el número de consultas a urgencias y hospitalizaciones por manifestaciones clínicas de la intoxicación y el desarrollo de complicaciones directas, especialmente en hospitales de áreas urbanas (12-14). Este aumento puede variar de una ciudad a otra. Incluso, pueden presentarse variaciones en el número de consultas en función del precio en el que se comercializa la droga (15). Además, las complicaciones del abuso de cocaína pueden ser impredecibles y las razones para consultar pueden ser bastante variables (16). La información local que se puede obtener de los departamentos de urgencias puede ser útil porque permite conocer las consecuencias relacionadas con la salud física y mental, así como los patrones en el uso que pueden no ser identificados en otras fuentes de información poblacional (17). De ahí que conocer la epidemiología de los servicios de urgencias pueda dar luces sobre los efectos de la cocaína en los consumidores, así como los factores que podrían estar relacionados con el desarrollo de complicaciones. Esta información puede eventualmente orientar acciones, siendo los servicios de urgencias un primer eslabón en la red de la toxicovigilancia (18). El objetivo de este estudio es describir las características sociodemográficas y clínicas, así como la frecuencia de complicaciones graves y muerte de los pacientes intoxicados por cocaína que acudieron al servicio de urgencias de un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia.

METODOLOGIA

Estudio descriptivo de corte transversal realizado en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF), un hospital de alta complejidad, que opera como centro de referencia de los municipios del Departamento de Antioquia y atiende pacientes de todos los estratos socioeconómicos. Fue aprobado por el Comité de Ética del hospital y cumple con la Declaración de Helsinki de 2013.

Participantes

Se seleccionaron los pacientes que ingresaron al HUSVF entre septiembre 2016 y octubre de 2019 con diagnóstico de intoxicación por cocaína, según la descripción en la historia clínica y que contaran además con resultado de prueba cuantitativa o cualitativa de cocaína positiva al ingreso al hospital. Se excluyeron quienes tenían una enfermedad sistémica de base que afectara directamente la supervivencia (cáncer, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal en estado avanzado, enfermedad hepática en estado avanzado), haber ingresado al servicio de urgencias con traumas graves, intoxicación aguda o sobredosificación concomitante con fármacos u otras sustancias psicoactivas diferentes al etanol o cannabis (THC). Se excluyeron los pacientes que no contaron con la información necesaria en la historia clínica que permitiera conocer o descartar complicaciones.

Recolección de datos

Inicialmente se evaluaron todas las listas de pacientes del servicio de toxicología durante el tiempo establecido, se seleccionaron las historias clínicas de pacientes con diagnósticos asociados con consumo de cocaína o psicoactivos y se analizaron una por una. También se buscaron casos elegibles en el listado de pacientes a los que se les realizó la prueba de cocaína en orina, según la información suministrada por el laboratorio del hospital. Un residente de Toxicología y un estudiante de último año de medicina fueron los encargados de la recolección de datos durante diciembre 2019 y enero 2020.

Variables

Se recolectaron las características sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, nivel de escolaridad y régimen de salud al que pertenecían) y clínicas (signos vitales), así como los exámenes de laboratorio tomados al ingreso (ionograma, gases arteriales, función hepática y renal, CPK, troponina, alcoholemia y tóxicos en orina) y pico máximo (valor más alto registrado de la variable) en transaminasas, Cr y CPK. Los niveles de alcoholemia se clasificaron según lo establecido por el Instituto Nacional De Medicina Legal y Ciencias Forenses de Colombia (19), como primer grado de embriaguez con valores entre 40 y 99 mg de etanol/100 mL de sangre total, segundo grado entre 100 y 149 mg de etanol/100 mL y tercer grado desde 150 mg de etanol/100 mL . Para los valores de CPK se tuvo en cuenta el valor de referencia del laboratorio (30-200U/L) y se consideró rhabdomiolisis con valores mayores a 1000 U/L (20).

Se evaluó la presencia de las complicaciones presentadas durante la estancia hospitalaria: lesión renal aguda (LRA), insuficiencia hepática aguda (IHA), infarto agudo de miocardio (IAM), ataque cerebrovascular (ACV), y muerte. La descripción como diagnóstico en la historia clínica siguiendo los protocolos del hospital fue tomada como indicador de la presencia de IAM y ACV. Para la clasificación de LRA se utilizó la clasificación de KDIGO (*Kidney Disease: improving Global Outcome*), la cual utiliza los valores de creatinina (Cr) para clasificar el grado de compromiso renal siendo KDIGO 1, si hay un aumento de 1.5 a 1.9 veces el valor basal o aumento de la Cr en 0.3mg/dl, KDIGO 2 si hay un aumento de 2 a 2.9 veces el valor basal, KDIGO 3 si hay un aumento en 3 veces el valor basal, inicio de terapia de reemplazo renal o en pacientes menores de 18 años con disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 35ml/min (21). Se consideró IHA con elevación de aminotransferasas dos veces por encima del valor normal (22). El estado al egreso fue revisado para constatar la supervivencia. Los datos fueron recolectados usando un instrumento creado para dicho propósito el cual estuvo disponible en línea solo para los investigadores.

Análisis estadístico

Las características sociodemográficas y clínicas nominales y ordinales fueron descritas por medio de frecuencias absolutas y relativas, y las de razón con la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) puesto que no presentaron una distribución normal al usar la prueba de Shapiro Wilk (valor de $p < 0,0006$). Se estimó la prevalencia de complicaciones graves

y muerte con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se exploraron las diferencias en las características sociodemográficas y clínicas, así como los valores de laboratorio entre los pacientes que presentaron cada complicación o que murieron. Para ello se realizó comparación de proporciones por medio de la prueba exacta de Fisher, pues más del 25% de los valores esperados fueron menores de 5; y la comparación de medianas con la prueba U de Mann-Whitney, por no cumplirse el supuesto de normalidad y homocedasticidad. Se utilizó el programa estadístico Stata® versión 15.1 (StataCorp LLC, EU).

RESULTADOS

Se detectaron 139 pacientes elegibles que fueron atendidos por el servicio de Toxicología entre septiembre 2016 y primero de octubre de 2019 y 636 pacientes con prueba positiva para cocaína, para un total de 775 pacientes elegibles. Se excluyeron 614, en su mayoría por presentar otras intoxicaciones u otras comorbilidades. Finalmente se analizaron 161 pacientes, de los cuales 2 fueron excluidos por imposibilidad para revisar los exámenes de laboratorio (Figura 1).

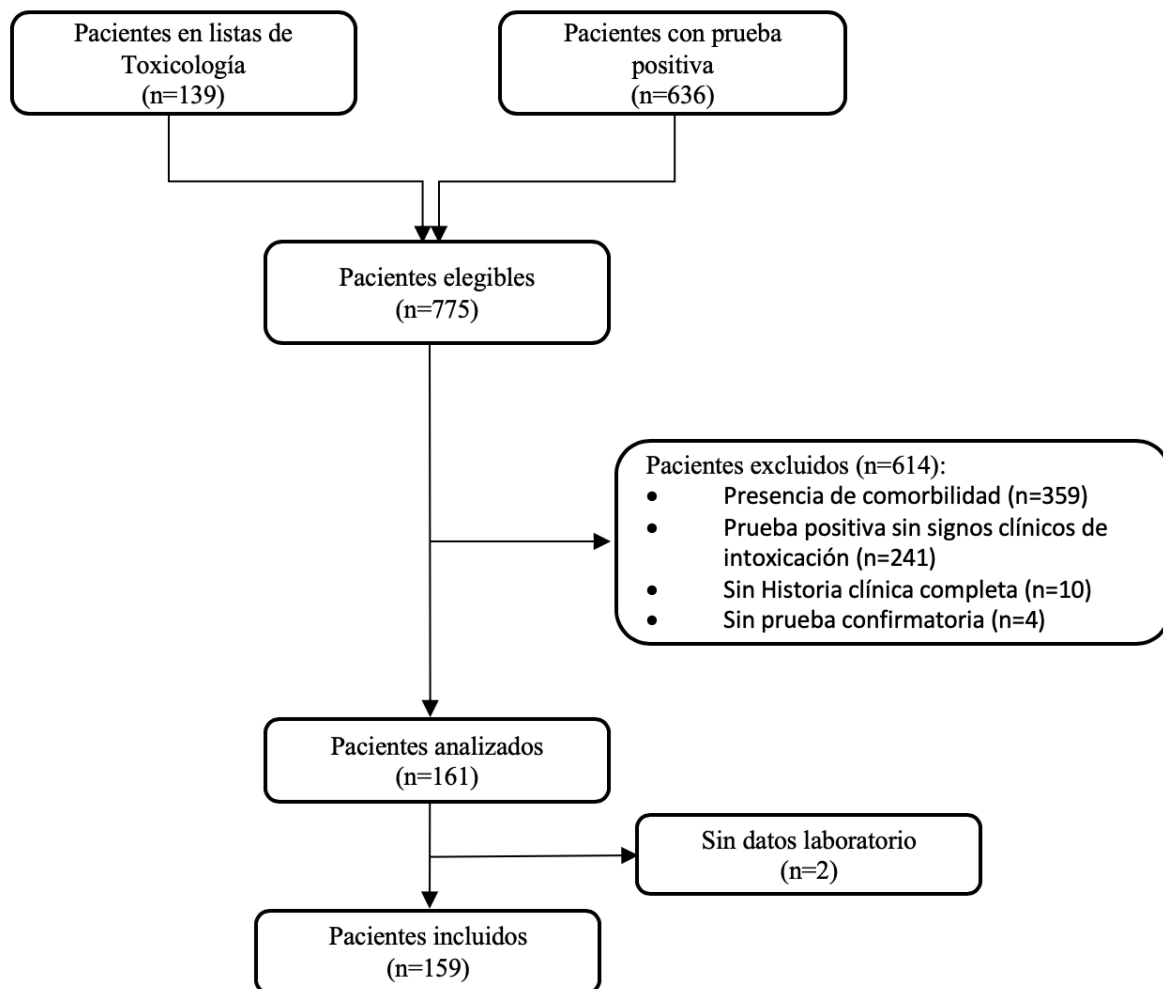


Figura 1. Flujograma del proceso de inclusión y de exclusión de pacientes.

Características sociodemográficas y clínicas

En general, los pacientes incluidos se encontraban en la cuarta década de la vida, aunque el rango de edad fue amplio, con un mínimo de 9 y máximo 65 años, fueron hombres, solteros y pertenecían al régimen subsidiado. Al ingreso, los pacientes, en promedio, se encontraban normotensos y taquicárdicos, con solo un 25% de los pacientes con frecuencia cardíaca menor de 100 lpm. En solo 11 pacientes se consignó la cantidad de cocaína ingerida que fue en promedio de 12.7 g, con un mínimo de 0.5 y máximo de 50 g, dato que se consiguió de autoreporte de los pacientes.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, los valores del ionograma al ingreso estuvieron en su mayoría dentro los límites normales, al igual que la bilirrubina e INR. Igualmente, el 75% de los pacientes tenían un bicarbonato menor 22mmol/l, con una mediana del pH de 7.35 y la presencia de algún grado de embriaguez se encontró en el

25% de los pacientes al ingreso (Tabla 1). Se observó una creatinina de ingreso de 1.0 mg/dl (RIQ: 0.84-1.3) y durante la estancia hospitalaria un pico de 1.05 (RIQ: 0.85-1.35), para la mayoría (76%) alcanzados en el primer día de hospitalización. En cuanto a las transaminasas, la mediana de AST fue 32U/L (RIQ: 23-53) llegando a una mediana pico de 34U/L (RIQ: 24-58) alcanzado para la mitad de los pacientes en el ingreso y para un 38% entre el segundo y tercer día; la mediana de ALT inicial fue de 24U/L (RIQ: 17- 37) con valores pico de 25 U/L(RIQ: 17-39), que fue alcanzado entre el segundo y tercer día en el 35% de los pacientes. La elevación de la CPK se observó en 93 participantes (81%), 28 de ellos con valores por encima de 1000 U/L; la mediana del pico de CPK fue de 954 (RIQ: 347-954), el cual estaba presente al ingreso en la mitad de los pacientes y los demás alcanzaron niveles pico en el primer día de hospitalización.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con intoxicación por cocaína atendidos en un hospital de alta complejidad de Colombia durante el 2016 y 2019 (n=159).

| Variable | Resultado |
|--|---------------------|
| Edad en años, Me (RIQ) | 31 (22 – 38) |
| Sexo masculino, n (%) | 132 (83) |
| Estado civil, n (%) | |
| Soltero | 85 (53.5) |
| Casado o unión libre | 29 (18.2) |
| Separado | 10 (6.3) |
| Viudo | 1 (0.6) |
| Desconocido | 34 (21.4) |
| Régimen subsidiado, n (%) | 96 (60.4) |
| Escolaridad, n (%) | |
| Primaria | 57 (36) |
| Secundaria | 27 (17) |
| Técnico o Tecnólogo | 5 (3.1) |
| Universitario | 2 (1.2) |
| Desconocido | 68 (42.8) |
| Signos vitales al ingreso, Me (RIQ) | |
| PAS, mmHg | 125 (114 – 140) |
| PAD, mmHg | 78 (70 – 88) |
| FC, lpm | 117 (100-140) |
| SaO ₂ , % | 98 (96-98) |
| Días de estancia hospitalaria, Me (RIQ) | 4 (3 – 8) |
| Exámenes al ingreso, Me (RIQ) | |
| Sodio, mmol/l | 140 (138-142) |
| Potasio, mmol/l | 4 (3.7-4.3) |
| Cloro, mmol/l | 106 (103-108) |
| Magnesio, mg/dl | 2.2 (1.9-2.4) |
| Calcio, mg/dl | 9.6 (8.9-9.9) |
| Bilirrubina total, mg/dl | 0.7 (0.47-1) |
| AST U/L | 32 (23-53) |
| ALT U/L | 25 (17-37) |
| INR | 1.0 (1.0-1.1) |
| Creatinina mg/dl | 1.0 (0.84-1.3) |
| pH | 7.35 (7.3 –7.41) |
| Bicarbonato mmol/l | 21 (18 - 22) |
| CPK U/L | 546 (224-1475) |
| TP ng/dl | 0.0025 (0.001-0.12) |
| Estado de embriaguez, n (%) | 41 (25.8) |
| Grado 1 | 10 (6.3) |
| Grado 2 | 11 (7.0) |
| Grado 3 | 20 (12.6) |

Abreviaturas: Me: mediana; RIQ: rango intercuartílico, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardíaca, SAO₂: saturación arterial de oxígeno, AST: Aspartato amino transferasa, ALT: Alanino aminotransferasa, INR: índice internacional normalizado, CPK: fosfocreatínin quinasa, Tp troponina

Muerte

Durante la estancia hospitalaria 6 pacientes murieron, lo que indica una incidencia de 3,8% (IC95% 1,4 a 8,0%). Tenían edades entre 32 y 38 años, ingresaron taquicárdicos y desaturados, con aumento en transaminasas, creatinina y CPK (5 con CPK > 1000), disminución en los niveles de bicarbonato. Se registró ingesta concomitante de alcohol en 3 pacientes y 2 de los pacientes tenían niveles positivos para THC. En estos casos, las complicaciones fueron ACV (n=1; 16,7%) y LRA en combinación con IHA (n=5, 83,3%) (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los pacientes con intoxicación por cocaína que sobrevivieron y no sobrevivieron después de consultar aun servicio de urgencias de Colombia.

| Variable | Sobreviviente (n=153) | | No Sobreviviente (n=6) | | Valor de p * |
|--|-----------------------|---------------|------------------------|----------------|--------------|
| Edad en años, Me (RIQ) | 38 | (32 - 39) | 30 | (22 - 38) | 0.105 |
| Sexo masculino, n (%) | 127 | 83 | 5 | 83 | |
| Exámenes de laboratorio, Me (RIQ) | | | | | |
| Sodio, mmol/l | 140 | (138 - 142) | 143 | (138 - 145) | 0.039 |
| Potasio, mmol/l | 4 | (3.7 - 4.3) | 3.8 | (3.8 - 4.2) | 0.464 |
| pH | 7.33 | (7.02 - 7.35) | 7.35 | (7.30 - 7.42) | 0.289 |
| Bicarbonato, mmol/l | 21.1 | (19.2 - 21.1) | 12.5 | (11 - 17.6) | 0.011 |
| INR | 1.09 | (1.07 - 1.1) | 1.0 | (1 - 1.1) | 0.587 |
| AST, U/L | 1.09 | (1.07 - 1.1) | 1.0 | (1 - 1.1) | 0.587 |
| ALT, U/L | 24 | (17 - 36) | 376 | (366 - 772) | 0.002 |
| Bilirrubina total, mg/dl | 0.7 | (0.5 - 0.7) | 0.73 | (0.46 - 1.03) | 0.499 |
| Creatinina, mg/dl | 1.0 | (0.8 - 1.3) | 2.1 | (1.0 - 2.6) | 0.0131 |
| Pico de creatinina | 1.04 | (0.84 - 1.3) | 4.6 | (1.08 - 5.46) | 0.0109 |
| CPK, U/L | 482 | (214 - 1377) | 1138 | (1038 - 14660) | 0.05 |
| Pico de CPK | 838 | (322 - 2238) | 5845 | (1138-44182) | 0.027 |
| LRA, n (%) | 42 | 42/153 | 5 | 5/6 | 0.009 |
| IHA, n (%) | 13 | 13/153 | 1 | 1/14 | <0.0001 |

Abreviaturas: Me: mediana; RIQ: rango intercuartílico, INR: índice internacional normalizado AST: Aspartato amino transferasa, ALT: Alanino aminotransferasa, Cr: creatinina, CPK: fosfocreatinin quinasa, LRA: lesión renal aguda, IHA: insuficiencia hepática aguda.

* Corresponde a las pruebas de hipótesis en la prueba exacta de Fisher si son proporciones o la prueba U de Mann-Whitney para comparación de medianas de dos muestras independientes.

Complicaciones

En total, 56 individuos presentaron complicaciones graves durante la estancia hospitalaria, lo que equivale a una incidencia de 35,2% (IC95% 27,8 a 43,2%). La principal fue LRA, seguida de IHA. Algunos pacientes presentaron una combinación de complicaciones: 10 LRA e IHA, 2 IAM y LRA, y 1 ACV e IHA. Dentro de los exámenes de laboratorio, se observó que los valores picos de los pacientes que no presentaron complicaciones se daban en el ingreso mientras en los que sí las presentaban se daban frecuentemente en el segundo o tercer día.

Lesión renal aguda: se observó en 47 participantes lo que indica una incidencia de 29,6% (IC95% 22,6 a 37,3%). La mayoría se clasificaron como KDIGO 1 (n=34, 72%), y 6 individuos KDIGO 2 (13%) en tanto que 7 estuvieron en estadio 3 (15%). Estos pacientes presentaron una mediana de edad de 32 años (RIQ 24-39) y la estancia hospitalaria fue de 5 días. Ingresaron con cifras tensionales normales y taquicardia, con una mediana de FC de 110 lpm (RIQ: 88-130). En los exámenes de laboratorio se encontró un ionograma con medianas del sodio de 141mmol/l (RIQ: 138-143), potasio 3.9mmol/l (RIQ: 3.7-4.3) y magnesio 2.4mg/ml (RIQ: 2.2-3.3) y así como prueba positiva para THC en 19 pacientes. Los niveles pico de AST durante la hospitalización fue mayor en los pacientes con LRA, con una mediana de 55 U/L (RIQ 29 – 123), en comparación con los que no la desarrollaron que fue de 30 U/L (RIQ: 23-44) lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0,0001$). Los niveles de CPK fueron significativamente más altos; incluso, 30 pacientes llegaron a presentar valores de CPK por encima de 1000. También se encontraron diferencias en otros exámenes de laboratorio como bicarbonato (Tabla 3).

Insuficiencia hepática aguda: se encontró en 14 personas, para una prevalencia de 8,8% (IC95% 4,3 – 14,3%). En 9 pacientes la elevación fue de más de 5 veces el nivel normal de la ALT. Al ingreso, 6 de los pacientes tenían ya el valor más alto de ALT y AST, en tanto que los demás lo mostraron después del segundo día de estancia hospitalaria. El nivel más alto de ALT durante la hospitalización tuvo una mediana de 721 U/l (RIQ: 136-4591) y de AST, 185 U/L (RIQ: 123-542). A los que se les tomaron niveles de CPK (12 pacientes), todos presentaron niveles superiores a 1000, con valores pico significativamente mayores, con una mediana de 18175 U/l (RIQ: 4758-44182). Diez de los pacientes cursaron concomitantemente con algún grado de LRA.

Infarto agudo de miocardio: fue diagnosticado en 6 personas, lo que da una prevalencia de 4,4% (IC95% 1,8 a 8,9%). Aquellos que lo presentaron fueron en su mayoría hombres (86%), con mediana de edad de 45 años (RIQ: 29-62), mayor a los pacientes que no lo presentaron, pues su mediana de edad fue de 30 años (RIQ: 22-38) ($p=0,014$). Los pacientes con IAM tuvieron una estancia hospitalaria de 4 días y todos sobrevivieron. La PAS al ingreso tenía una mediana de 118 mmhg (RIQ: 80-150) y PAD con 80 mmhg (RIQ: 60-87), solo un paciente ingreso con SaO₂ disminuida. En los

exámenes de laboratorio, el sodio tuvo una mediana de 138 mmol/l (RIQ: 136-139), el potasio de 4mmol/l (RIQ: 3.7-4.3) y el magnesio de 2.2mg/dl (RIQ: 1.9-2.4). El 43% de los casos tuvieron prueba para THC positiva. Se produjo una elevación de CPK en 2 pacientes, pero ninguno por encima de 1.000, y casi todos fueron diagnosticados con troponina, a excepción de un paciente, y la mediana de troponina fue 1.26 (RIQ: 0.3-4.5) En ninguno de los 6 casos se detectaron niveles de alcohol.

Ataque cerebrovascular: tuvo una prevalencia de 4.4% (IC 95% 1.8-8.9%) pues se presentó en 6 individuos, los cuales tenían una mediana de edad de 33 años (RIQ: 19-44). Los días de estancia hospitalaria obtuvo una mediana de 6 días. Un paciente en este grupo falleció. para la PAS fue de 128 mmhg (RIQ: 112-204), en PAD fue de 86mmhg (RIQ: 76-100), la mediana en la FC fue de 108 lpm (RIQ: 79-110) y todos tenían adecuada SaO₂. En los exámenes de laboratorio, el ionograma de todos los pacientes se encontraba dentro de límites normales, salvo en uno de los pacientes, que observó hipokalemia (potasio = 2,6 mmol/l). Solo un paciente con ACV presentó prueba de THC positiva y tres presentaron elevación de CPK por encima de 1000.

Tabla 3. Comparación de los casos de lesión renal aguda e insuficiencia hepática aguda en 159 pacientes con intoxicación por cocaína que consultaron en un servicio de urgencias de Colombia.

| VARIABLES | LESIÓN RENAL AGUDA | | | INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA | | |
|--------------------------------|--------------------|------------------|-------------|------------------------------|------------------|-------------|
| | Presente (n=47) | Ausente (n=112) | Valor de p* | Presente (n=14) | Ausente (n=145) | Valor de p* |
| Edad en años | 32 (24-39) | 30 (22-38) | 0.152 | 31 (26-37) | 30 (22-38) | 0.83 |
| Sexo masculino, n (%) | 45 (95 %) | 87 (77.6 %) | 0,0049 | 13 (93%) | 119 (82 %) | 0,467 |
| Exámenes de laboratorio | | | | | | |
| Sodio, mmol/l | 141 (138-143) | 140 (138-142) | 0.392 | 142 (138-145) | 140 (138-142) | 0.110 |
| Potasio, mmol/l | 3.9 (3.7-4.3) | 4 (3.7-4.3) | 0.868 | 3.9 (3.8-4.2) | 4 (3.7-4.3) | 0.522 |
| Magnesio, mmol/l | 2.4 (2.2-3.3) | 2.2 (1.9-2.3) | 0.0001 | 2.7 (1.7-4.7) | 2.2 (1.9-2.4) | 0.098 |
| pH | 7.32 (7.23-7.38) | 7.36 (7.31-7.42) | 0.070 | 7.31 (7.20-7.35) | 7.36 (7.31-7.42) | 0.08 |
| Bicarbonato, mmol/l | 17.6 (12.4-22) | 21 (20-23) | 0.004 | 12.5 (11-19) | 21.3 (19.4-22.4) | 0.0016 |
| INR | 1.1 (1.02-1.14) | 1.05 (1.01-1.14) | 0.300 | 1.1 (1.07-1.4) | 1.0 (1.07-1.1) | 0.034 |
| AST, U/L | 48 (27-98) | 30 (22-44) | 0.0002 | 185 (123-542) | 29 (23-44) | 0.0000 |
| ALT, U/L | 31 (22-43) | 24 (17-35) | 0.020 | 105 (48-376) | 23 (17-32.5) | <0.0001 |
| Bilirrubina total, mg/dl | 0.70 (0.5-1.1) | 0.63 (0.4-1) | 0.234 | 0.5 (0.43-0.7) | 0.8 (0.5-1) | 0.40 |
| Creatinina, mg/dl | 2.1 (1.08-2.64) | 1.0 (0.84-1.27) | <0.0001 | 1.92 (1.54-3.07) | 1.0 (0.84-1.22) | 0.0002 |
| Pico de creatinina | 1.5 (1.2-2.0) | 0.92(0.8-1.1) | <0.0001 | 2.5(1.54-5.46) | 1.02 (0.84-1.27) | 0.0003 |
| CPK, U/L | 2006 (641-6648) | 469 (207-1480) | 0.0001 | 18175 (4758-44182) | 657 (273-1828) | <0.0001 |
| Pico de CPK | 2006 (641-6648) | 469(207-1480) | 0.0001 | 18175 (4758-44182) | 658 (274-1829) | <0.0001 |

Abreviaturas: Me: mediana; RIQ: rango intercuartílico, INR: índice internacional normalizado AST: Aspartato amino transferasa, ALT: Alanino aminotransferasa, Cr: creatinina, CPK: fosfocreatinin quinasa.

** Corresponde a las pruebas de hipótesis en la prueba exacta de Fisher si son proporciones o la prueba U de Mann-Whitney para comparación de medianas de dos muestras independientes.*

DISCUSION

En este estudio se incluyeron 159 pacientes con intoxicación por cocaína que consultaron al servicio de urgencias de un hospital de alta complejidad de Colombia durante el 2016 y 2019. Sus características sociodemográficas coinciden con lo reportado en la literatura sobre el perfil de los consumidores de esta droga. En su mayoría son jóvenes, pues la mediana de edad observada en nuestro estudio fue de 31 años, muy similar a la encontrada por otros autores (23), aunque se destaca un amplio rango de edad (9 a 65 años). Son principalmente hombres, con bajo nivel de educación y de bajos a medios ingresos, lo que pudiera estar retratando la compleja relación entre pobreza y consumo de cocaína, pues se sabe que la vivencia en medio de recursos escasos propicia el consumo de drogas y, a su vez, el consumo puede conducir al desempleo y problemas económicos (24), así como la deserción escolar, que se reporta hasta en el 32% de los consumidores (25).

El desenlace fatal se presentó en 3.8% de los pacientes, en su mayoría hombres, en tercera década de la vida, todos con aumento de la CPK y con consumo concomitante de alcohol en la mitad de ellos. Se trata de una cifra un poco superior si se compara con otro estudio descriptivo de los problemas médicos asociados al consumo de cocaína de 233 pacientes, donde la mortalidad llegó al 1% (26). Esta diferencia puede ser dada porque en ese estudio los pacientes incluidos eran con autoreporte de consumo y además incluyeron pacientes que necesariamente tenían signos de intoxicación como quienes asistían requiriendo procesos de detoxificación, arrestados por la policía o con infecciones de tejidos blandos.

Entre los factores de riesgo asociados a la mortalidad se encuentra el uso concomitante de otras sustancias como quedó evidenciado en un análisis de 533 muertes asociadas con el consumo de cocaína, donde se encontró que el 84% presentaban consumo concomitante con heroína (27). Estudios realizados en la ciudad de Nueva York han descrito como factores de riesgo para mortalidad el ser hombre, hispano, negro y alcoholemia positiva en la autopsia (28, 29). Dentro de las causas de muerte más comunes en estudios patológicos, se han encontrado la de origen cardíaco, seguida por el cerebro vascular (30), que fue uno de los casos que encontramos, además tres de los 6 pacientes que fallecieron presentaron consumo concomitante de alcohol, lo cual está acorde a lo encontrado por otros autores, como factores que aumentan el riesgo de muerte.

Entre las complicaciones clínicas, la más frecuente fue la LRA con una prevalencia de 29.6% lo cual está en concordancia con la literatura, que habla de un 25-30% (31). La LRA puede explicarse por la disminución de la perfusión que ocurre por la activación de sistema nervioso simpático tras la inhibición de la recaptación de catecolaminas (32), la cual desencadena una vasoconstricción, aumento de endotelina-1, desregulación en la respuesta a la vasodilatación mediada por óxido nítrico y aumento de la activación plaquetaria (33).

Sumado a estos mecanismos se encuentra la rhabdomiólisis, que estuvo presente en mucho de los casos y que es dada por el daño directo de la cocaína al miocito y la vasoconstricción que disminuye la perfusión muscular (34). Esto conlleva a la liberación de mioglobina que posteriormente se elimina a nivel renal, donde se puede concentrar y ocasionar vasoconstricción, producción de radicales libres, necrosis tubular aguda, citotoxicidad directa por el grupo hem, y precipitaciones con la proteína de Tamm Horsfall. El resultado es una obstrucción tubular distal, con activación del receptor de endotelina lo cual finalmente termina en LRA (33, 35, 36).

Otros mecanismos de daño son la microangiopatía trombótica, infartos renales, nefritis intersticial aguda y la vasculitis por levamisol, un antihelmíntico e inmunomodulador usado para dar volumen a la cocaína (33).

Una interpretación razonable para la alta prevalencia de LRA y rhabdomiólisis es la existencia de un daño renal secundario y en esa medida podría indicarse la necesidad de evaluar estrechamente la CPK para identificación e intervención temprana, con medidas sencillas como la hidratación con líquidos endovenosos a tasas de 1.5 L/h o hasta lograr un volumen urinario de 200cc/h(37, 38). Su valor pronóstico puede ahondarse con nuevas investigaciones prospectivas

El daño hepático tuvo una prevalencia de 8.8% en nuestra población, menor a la reportada por otros autores. El estudio de *Silva*(39) estimó una prevalencia de 59%, diferencia explicada posiblemente por que en dicha población todos tenían rhabdomiólisis concomitante y se realizó durante un periodo de tiempo más amplio (8 años) (39). El compromiso hepático en estos pacientes se da por que una vez se genera el metabolito norcocaína por la CYP2E1 y CYP2A, este se transforma norcocaína nitroxido, N-xidroxilnorcocaína y ion Nitrosonium los cuales generan radicales libres que causan estrés oxidativo y peroxidación lipídica; otros mecanismos planteados son la hipoxia, el choque y la hipertermia (40-42).

Hasta ahora es bien conocido que la AST es menos específica del daño hepático, se encuentra en el citosol y en la mitocondria de diferentes órganos como el hígado, riñones, tejido cardíaco y músculo esquelético, cerebro, páncreas entre otros y la ALT esta en el citosol, esta se encuentra principalmente en el hígado con concentración 10 veces mayor comparada con la concentración en el músculo esquelético, pero este tiene una mayor masa comparada con la hepática, lo cual ayudaría a explicar por qué en la rhabdomiólisis se eleva tanto AST como ALT. Resulta conveniente recordar que la elevación de transaminasas de origen hepático generalmente se acompaña de alteraciones en otras pruebas como el INR, que no fue nuestro caso, pues las

medianas fueron similares entre los grupos de complicaciones, finalmente la causa como tal no se conoce pero se cree esta es ocasionada por estrés oxidativo (43).

De los pacientes que presentaron elevación en las pruebas de función hepática (14 en total) 10 tenían algún grado de LRA y de los 9 que presentaron ALT > 1000, habían 8 con LRA, por lo cual pensamos que posiblemente hay un factor fisiopatológico común entre las dos lesiones como ser la rhabdomiólisis, pues todos los pacientes con LRA y elevación en ALT presentaban valores de CPK > 1000, que se sumaría a la activación simpática, el bloqueo en la recaptación de catecolaminas, la deshidratación y el compromiso vascular. Esta observación también ha sido reportada por otros investigadores, que describen la presencia concomitante de daño renal, hepático y rhabdomiólisis. Un estudio llevado a cabo en Miami encontró 39 pacientes con uso de cocaína y rhabdomiólisis, de los cuales 33% tenían falla renal y 11 pacientes tenían elevación de aminotransferasas(44). Mahamman et al (45) observaron en pacientes con rhabdomiólisis la elevación de transaminasas, que llegaron a niveles mayores si el paciente tenía LRA, lo que parece ser explicado por otros mecanismos de daño poco estudiados como los derivados de la rhabdomiólisis, que incluyen un aumento en la actividad proteolítica en el suero por la liberación de enzimas desde los miocitos lesionados que causan daño en diferentes células.(45)

La rhabdomiólisis fue un hallazgo frecuente entre los pacientes pues de 98 pacientes que se les tomo niveles de CPK, 77 tenían valores superiores a 200 U/L, el cual es el límite superior para el laboratorio del hospital y de estos, 47 tenían valores mayores de 1000 U/L llegando un valor máximo de 657.625 U/L. Esto puede ser explicado por el efecto de la cocaína a nivel mitocondrial que genera disfunción de los complejos I y III de la cadena respiratoria y aumenta la producción de radicales superóxido (O_2^-) (46). Además, se plantea que en los eventos finales asociados a la rhabdomiólisis están las lesiones directas al sarcolema y la falta de energía del miocito, lo que genera disfunción de las bombas sodio/potasio ATPasa y del intercambiador sodio - calcio, resultando en aumento del calcio libre intra celular que activa las proteasas y fosfolipasas dependientes de calcio que hacen destrucción miofibrilar (47).

Otras complicaciones se evidenciaron con menos frecuencia durante el tiempo de observación al que se tuvo acceso en este estudio. El infarto agudo de miocardio obtuvo una prevalencia del 4,4%, pero es una de las complicaciones del consumo de cocaína que se describe con mayor frecuencia. La mayoría fueron hombres con mediana de edad de 45 años, característica similar a otros estudios que reportan un rango de edad entre 34 ± 7 años(48). Fisiopatológicamente este aumento en el riesgo de presentar IAM asociado al consumo de cocaína se explica desde su mecanismo de acción, por el efecto simpaticomimético que aumenta la vasoconstricción periférica, el cronotropismo y el inotropismo, bloqueo de la síntesis de óxido nítrico y aumento de la endotelina-1 que generan aumento en la presión arterial, además hay vaso espasmo coronario, aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio, un estado protrombótico, con aumento del factor von Willebrand, una respuesta alterada a la vasodilatación inducida por la acetilcolina, y una aterosclerosis coronaria acelerada lo cual aumenta el riesgo de IAM 24 veces en la primera hora posterior al consumo en

quienes tiene un riesgo relativamente bajo (49-51). El riesgo aumenta con el consumo de alcohol, pero los casos que describimos no se encontraron niveles de alcohol en sangre.

En cuanto al ACV con una prevalencia del 4.4%, la mayoría de nuestros hallazgos son similares a otros estudios donde la mayoría de casos son isquémicos (52), pero en cuanto a la prevalencia, puede ser incluso mayor, como la reportada en Baltimore-Washington, que fue de 9.7%(53), hecho que se puede explicar por el tamaño de la muestra. El riesgo de presentar ACV parece ser mayor en las primeras 24 horas del consumo (54) y se relaciona con el aumento del tono simpático, inhibición de la liberación de catecolaminas que favorecen HTA y vasoconstricción producidos por la cocaína.

Finalmente, entendiendo la toxicovigilancia como un proceso activo donde se identifican y evalúan los riesgos de un tóxico específico y se toman medidas para reducirlos(55), podemos decir que en nuestro caso para lograr disminuir el riesgo de intoxicación aguda por cocaína se deben tomar medidas desde los entes gubernamentales que permitan la eliminación de cultivos ilícitos, generar y dirigir estrategias enfocadas en la prevención en el consumo de drogas desde la infancia, en especial en áreas de bajos ingresos socioeconómicos y en comunidades con deserción escolar donde se encuentran las personas más vulnerables. Desde la parte hospitalaria en el servicio de urgencias se debe identificar y buscar de manera activa y temprana los marcadores de lesión orgánica en el examen físico y con pruebas de laboratorio que permitan una evaluación completa de todos los órganos y sistemas comprometidos en el paciente e iniciar un tratamiento temprano además, la creación de protocolos de manejo multidisciplinario encabezados por un toxicólogo que guíen a todo el personal de salud en el manejo del paciente desde que ingresa, su seguimiento posterior a alta y su vinculación a programas de farmacodependencia.

Este estudio presenta algunas limitaciones que soportan un nivel exploratorio de las descripciones realizadas. Por un lado, el tamaño de muestra fue relativamente pequeño, en parte por una definición más reducida de intoxicación por cocaína en un intento por controlar la confusión desde la selección de los participantes. Por otro, existe un alto riesgo de sesgo de medición porque la evaluación de cada variable estuvo a criterio clínico de los médicos tratantes.

CONCLUSIONES

La intoxicación aguda por cocaína puede conducir a alteraciones multiorgánicas, principalmente compromiso renal seguido del hepático. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con daño directo, pero la elevación de CPK tan notoria encontrada sugiere daño muscular que puede ocasionarlas o contribuir a ellas. Esto puede indicar la necesidad de vigilancia estricta de esta enzima para intervenciones tempranas y simples como la hidratación venosa y la realización de investigaciones con seguimiento longitudinal para determinar su valor como marcador pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ryan SA. Cocaine Use in Adolescents and Young Adults. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(6):1135-47.
2. Drugs Crime (UNODC). Stimulant World drug report 2019. 2019.
3. Prof. Adam R. Winstock DMJB, Dr. Larissa J. Maier, & Ass. Prof. Jason A. Ferris. Colombian GDS sample : Sample characteristics. 2018.
4. Drugs Crime (UNODC). Conclusiones y Consecuencia en Materia Politica. World drug report 2019. 2019.
5. Colombia GNdlRd. Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia. 2013.
6. World Health Organization. Management of substance abuse [Available from: https://www.who.int/substance_abuse/facts/cocaine/en/].
7. Abuse NIoD. Drug abuse and addiction: One of america's most challenging public health problems. 2005, June
8. Zimmerman JL. Cocaine intoxication. *Crit Care Clin.* 2012;28(4):517-26.
9. Heard K, Palmer R, Zahniser NR. Mechanisms of acute cocaine toxicity. *Open Pharmacol J.* 2008;2(9):70-8.
10. Benowitz NL. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol.* 1993;72(1):3-12.
11. Pomara C, Cassano T, D'Errico S, Bello S, Romano AD, Riezzo I, et al. Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Curr Med Chem.* 2012;19(33):5647-57.
12. Gilmore D, Zorland J, Akin J, Johnson JA, Emshoff JG, Kuperminc GP. Mortality risk in a sample of emergency department patients who use cocaine with alcohol and/or cannabis. *Subst Abus.* 2018;39(3):266-70.
13. Rich JA, Singer DE. Cocaine-related symptoms in patients presenting to an urban emergency department. *Ann Emerg Med.* 1991;20(6):616-21.
14. Colliver JD, Kopstein AN. Trends in cocaine abuse reflected in emergency room episodes reported to DAWN. Drug Abuse Warning Network. *Public Health Rep.* 1991;106(1):59-68.
15. Dave D. The effects of cocaine and heroin price on drug-related emergency department visits. *J Health Econ.* 2006;25(2):311-33.
16. Derlet RW, Albertson TE. Emergency department presentation of cocaine intoxication. *Ann Emerg Med.* 1989;18(2):182-6.
17. Mena G, Giraudon I, Álvarez E, Corkery JM, Matias J, Grasaasen K, et al. Cocaine-related health emergencies in Europe: a review of sources of information, trends and implications for service development. *European addiction research.* 2013;19(2):74-81.
18. Ferrer A, Nogué S, Vargas F, Castillo O. Toxicovigilancia: una herramienta útil para la salud pública. *Medicina clínica.* 2000;115(6):238-.

19. Instituto Nacional De Medicina Legal Y Ciencias Forenses. Guía para la determinación clínica forense de estado de embriaguez aguda 2015, Diciembre 2 [cited 2020 April 6]. Available from:
<https://www.medicinalegal.gov.co/documents/20143/40473/Gu%C3%ADa+para+la+determinaci%C3%B3n+cl%C3%ADnica+forense+de+embriaguez+aguda.pdf/8de54a98-38db-f7c1-e04c-9b2505b585e9>.
20. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol*. 2020;267(4):877-82.
21. KDIGO A. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:c79-c84.
22. David S, Hamilton JP. Drug-induced Liver Injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2010;6:73-80.
23. Isaza C, Suárez P, Henao J, González M. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE CONSUMO EN PACIENTES ADICTOS A HEROÍNA O DERIVADOS DE LA COCA. *Investigaciones Andina*. 2010;12:24-34.
24. Galvão AEO, Saavedra L, Cameira M. Economic and sociocultural poverty in drug abuse: from individual to sociopolitical responsibility. *Saúde e Sociedade*. 2018;27:820-33.
25. Lamptey J. Socio-demographic Characteristics of Substance Abusers Admitted to a Private Specialist Clinic. *Ghana Med J*. 2005;39(1):2-7.
26. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med*. 1990;88(4):325-31.
27. Lora-Tamayo C, Tena T, Rodriguez A. Cocaine-related deaths. *J Chromatogr A*. 1994;674(1-2):217-24.
28. Bernstein KT, Bucciarelli A, Piper TM, Gross C, Tardiff K, Galea S. Cocaine- and opiate-related fatal overdose in New York City, 1990-2000. *BMC Public Health*. 2007;7:31.
29. Han BH, Tuazon E, Kunins HV, Mantha S, Paone D. Unintentional drug overdose deaths involving cocaine among middle-aged and older adults in New York City. *Drug Alcohol Depend*. 2019;198:121-5.
30. Darke S, Kaye S, Duffou J. Cocaine-related fatalities in New South Wales, Australia 1993-2002. *Drug Alcohol Depend*. 2005;77(2):107-14.
31. Carrasco R, Salinas M, Rossel V. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda por consumo de cocaína: caso clínico. *Revista médica de Chile*. 2011;139:480-3.
32. Filho J, Ogawa MY, de Souza Andrade TH, de Andrade Cordeiro Gadelha S, Fernandes P, Queiroz AL, et al. Spectrum of acute kidney injury associated with cocaine use: report of three cases. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):99.
33. Goel N, Pullman JM, Coco M. Cocaine and kidney injury: a kaleidoscope of pathology. *Clin Kidney J*. 2014;7(6):513-7.
34. Horowitz BZ, Panacek EA, Jouriles NJ. Severe rhabdomyolysis with renal failure after intranasal cocaine use. *The Journal of emergency medicine*. 1997;15(6):833-7.
35. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361(1):62-72.
36. Barbano B, Sardo L, Gasperini ML, Gigante A, Liberatori M, Di Lazzaro GG, et al. Drugs and Rhabdomyolysis: From Liver to Kidney. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(6):725-37.

37. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005;9(2):158-69.
38. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J*. 2015;15(1):58-69.
39. Silva MO, Roth D, Reddy KR, Fernandez JA, Albores-Saavedra J, Schiff ER. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J Hepatol*. 1991;12(3):312-5.
40. Pateria P, de Boer B, MacQuillan G. Liver abnormalities in drug and substance abusers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):577-96.
41. Perino LE, Warren GH, Levine JS. Cocaine-induced hepatotoxicity in humans. *Gastroenterology*. 1987;93(1):176-80.
42. Vitcheva V. Cocaine toxicity and hepatic oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5677-82.
43. Lim AK. Abnormal liver function tests associated with severe rhabdomyolysis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(10):1020-8.
44. Roth D, Alarcon FJ, Fernandez JA, Preston RA, Bourgoignie JJ. Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med*. 1988;319(11):673-7.
45. Akmal M, Massry SG. Reversible hepatic dysfunction associated with rhabdomyolysis. *Am J Nephrol*. 1990;10(1):49-52.
46. S.P. Pereira TC-O. *The Neuroscience of Cocaine*, 2017.
47. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 2002;25(3):332-47.
48. Santurtun A, Garcia Blanco A, Fdez-Arroyabe P, Santurtun M, Zarrabeitia MT. Cocaine in Hospital Admissions for Diseases of the Circulatory System and as the Underlying Cause of Death: Analysis and Discussion. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(1):20-7.
49. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The Cardiovascular Effects of Cocaine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):101-13.
50. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med*. 2001;345(5):351-8.
51. Kim ST, Park T. Acute and Chronic Effects of Cocaine on Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
52. Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS, Samkoff LM, Weitzner I, Marc J. Neurovascular complications of cocaine. *Acta Neurol Scand*. 1994;90(2):124-9.
53. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;50(6):1688-93.
54. Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, Shah J, Sparks MJ, Wozniak MA, et al. Cocaine Use and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*. 2016;47(4):918-22.
55. Bertrand PG, Ahmed HAM, Ngwafor R, Frazzoli C. Toxicovigilance Systems and Practices in Africa. *Toxics*. 2016;4(3).

