IMPLICANCIAS MÉDICO-LEGALES DE LA CARDIOTOXICIDAD POR COCAÍNA

(MEDICO-LEGAL IMPLICATIONS OF COCAINE CARDIOTOXICITY)

Natalia Medina[1]
Natalia Bardoni[2]
Mirian Matoso[3]
Flavia Vidal[4]

RESUMEN

La cocaína es una potente droga simpaticomimética que se asocia con frecuencia a muertes violentas y a conductas disruptivas, por consiguiente, es esencial comprender su metabolismo, las modalidades de su uso, sus manifestaciones clínicas, aspectos médico legales y sociales. Dentro de las complicaciones más alarmantes a nivel cardiovascular, se encuentran los daños estructurales irreparables al corazón, progresión de enfermedades cardiovasculares, arritmias fatales, hipertensión arterial, síndromes coronarios e insuficiencia cardíaca.

Es importante destacar que la cocaína sigue siendo altamente prevalente y accesible en la población general en sus diferentes formas, en especial como "pasta base" en varios países sudamericanos, generando complicaciones que son de interés, especialmente en el ámbito de la medicina legal debido al incremento de las muertes súbitas observadas en pacientes jóvenes. Pero a pesar de los avances en la investigación, aún persisten interrogantes sobre si la muerte asociada al consumo de cocaína tanto agudo como crónico puede ocurrir en ausencia de otros factores que contribuyen al deceso, como ser el uso concomitante de otras drogas o ser portador de factores de riesgo cardiovasculares, así como otras enfermedades subyacentes.

PALABRAS CLAVE: *Trastornos Relacionados con Cocaína; Cardiotoxicidad; Infarto del Miocardio; Muerte Súbita Cardíaca; Crisis Hipertensiva; Patología.*

ABSTRACT

Cocaine is a potent sympathomimetic drug that is frequently associated with violent deaths and disruptive behaviors; therefore, it is essential to understand its metabolism, the modalities of its use, its clinical manifestations, and medical-legal and social aspects.

The most alarming cardiovascular complications are irreparable structural damage to the heart, the progression of cardiovascular diseases, fatal arrhythmias, arterial hypertension, coronary syndromes, and heart failure.

It is important to note that cocaine continues to be highly prevalent and accessible to the general population in its different forms, especially in the form of "cocaine base paste" in several South American countries, generating complications that are of interest, especially in the field of forensic medicine due to the increase in sudden deaths in young patients.

However, despite the advances in research, questions remain on whether deaths associated with both acute and chronic cocaine use can occur in the absence of other contributing factors, such as concomitant use of other drugs or having cardiovascular risk factors, as well as other underlying diseases.

KEYWORDS: *Cocaine-Related Disorders; Cardiotoxicity; Myocardial Infarction; Death, Sudden, Cardiac; Hypertensive Crisis; Forensic Pathology.*

[1]*Cardióloga, especialista en Medicina Legal. Médica Forense.*
[2]*Bioquímica, especialista en Toxicología Clínica y Toxicología Legal y Forense. Perito Bioquímica en Toxicología Morgue Judicial.*
[3]*Médica especialista en Anatomía Patología y Medicina Legal. Perito anatomopatóloga. Jefa del Laboratorio de Histopatología Morgue Judicial.*
[4]*Médica especialista en Clínica Médica, Medicina Interna, Toxicología y Medicina Legal. Perito Médica Forense del Cuerpo Médico Forense.*
Centro de Asistencia Judicial Federal, Corte Suprema de Justicia de la Nación.

Contacto: nataliamedinacmf@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La cocaína (benzoilmetilecgonina) es un alcaloide natural que se obtiene del arbusto *Erythroxylon coca*, nativa de América del Sur, se cultiva casi exclusivamente en Bolivia, Colombia y Perú. Se vende en las calles comúnmente como clorhidrato de cocaína, en forma de un polvo fino, blanco y cristalino que puede ser administrado por vía intranasal, intravenosa y, con menor frecuencia, oralmente o por mucosa anal o vaginal. Es un estimulante potente y sumamente adictivo, que genera en los consumidores una sensación temporal de euforia, placer, aumento de la energía y disminución de la necesidad de comer y dormir. [1,2]

Es la droga ilícita que provoca mayor demanda por urgencias en centros asistenciales de Argentina.[3] El consumo reciente de alguna droga ilegal en nuestro país pasó del 3,6% en el año 2010 a 8,3% en el año 2017. La tasa de prevalencia que expresa la proporción de personas que alguna vez hicieron uso de cocaína en su vida, fue de 3,9% de la población entre 12 y 65 años, mientras que en pasta base/paco se registró 0,2% en el año 2022. Desagregando con más detalle la distribución de la población según la edad del primer consumo de cocaína, resulta que muy pocos (2,4%), iniciaron el consumo a partir de los 35 años. Es decir, cerca del 98 % de quienes al menos probaron cocaína una vez, lo hicieron antes de esa edad y entre ellos casi un 16% lo hizo a los 16 años o antes. Menos del 1% la consumió en el último año y prácticamente no se registra uso de la sustancia entre los adultos de 50 años y más. [4]

FORMAS DE CONSUMO

Para la elaboración y consumo de la cocaína se conocen diferentes métodos y preparaciones: La **cocaína en hojas (coqueo mascado, bebidas/té)**. Se entiende por coqueo al acto de mascar hojas de coca, formando un bolo llamado acullico, el cual se mantiene en la boca durante horas en presencia de un compuesto básico como el bicarbonato de sodio, para extraer pequeñas cantidades de alcaloides de la hoja de coca. [5]

Recientemente dos alcaloides de la hoja de coca, higrina (HIG) y cuscohigrina (CUS), han sido propuestos como marcadores del mascado de la hoja de coca en el fluido oral [6] y pelo.[7,8] .

La **Pasta Base de cocaína o Sulfato de cocaína** (también conocida como PBC) es una droga de bajo costo a base de sulfato de cocaína, similar al *crack*. Se obtiene en una fase intermedia en el proceso de elaboración del Clorhidrato. La hoja de coca humedecida es procesada con queroseno y mezclada con ácido sulfúrico convirtiéndose en sulfatos, posteriormente se añade hidróxido de amonio, transformándose en cocaína base, la cual es insoluble en agua, separándose la cocaína del líquido, siendo el sólido resultante la "pasta cruda de coca", también llamada "sulfato". [3,9]

La cocaína penetra en el cuerpo después de ser inhalada debido a que su temperatura de ebullición es de 250 °C en dispositivos especialmente diseñados para este propósito. Sin embargo, su efecto es tan breve como tóxico para el organismo, lo que resulta en una rápida dependencia y un aumento en la frecuencia de su consumo, llevando a las personas a ingerir dosis diarias elevadas. [10]

La **cocaína en polvo (clorhidrato de cocaína)**, se elabora a través de una serie de procesos químicos de purificación a partir de las hojas de coca, estos procesos y los químicos pueden variar ya que por lo general su elaboración se realiza en contextos clandestinos. Es un polvo fino, blanco y cristalino. Esta forma de cocaína en polvo es soluble en agua por lo cual se

puede esnifar, inyectar o ingerir. Pierde su potencia a altas temperaturas por lo que no puede fumarse [10] y se mezcla con diferentes aditivos o adulterantes como lidocaína, benzocaína, procaína, anfetamina, cafeína, y carfentanilo. En Argentina, en el año 2022 fue responsable de 124 casos de intoxicación en personas comprendidas en un rango etario entre 18 y 57 años, (84,5% sexo legal masculino). El 66% de los casos requirió internación hospitalaria y se registraron 19 fallecidos. Los resultados de laboratorio confirmaron que la sustancia consumida había sido cocaína con carfentanilo.[11]

Paco: Se obtiene a partir de la Pasta Base, se le extrae el sulfato. El Paco es básicamente cocaína pura y se comercializa rebajada con cafeína, lidocaína, anfetamina, etc. Lo que distingue al paco del crack que se vende en Estados Unidos de América o Europa es que para obtener crack, deben partir del clorhidrato de cocaína y no de la PBC (Pasta Base Cocaína) como en el Paco.

Su temperatura de evaporación es baja y, por lo tanto, se puede fumar, a diferencia del clorhidrato. Se consume a través de pipas especialmente diseñadas, en las cuales se coloca ceniza de tabaco o lana de acero en el fondo para encender y mantener el calor necesario para evaporar el polvo. La cocaína tiene la capacidad de atravesar rápidamente y de manera eficiente las membranas celulares. Puede cruzar la barrera hematoencefálica y comenzar a tener efectos en el sistema nervioso central en tan solo 5 a 10 segundos. El principal metabolito de la cocaína es la anhidroecgonina metil éster (AEME), también conocida como metil ecgonidina. Este metabolito puede ser detectado en la orina hasta 3-4 días después de su último consumo. [12,13]

La **cocaína en piedra o crack o Base Libre de Cocaína** se forma a partir de la ebullición del clorhidrato de cocaína con bicarbonato sódico y la extracción con solvente que se evapora. A partir del tratamiento químico, se forman pequeños cristales o piedras que crujen al quemarse, para ser fumada en pequeños tubos de vidrio inhalando el humo producido. [10]

Tiene un efecto inmediato, empieza a actuar en aproximadamente diez segundos, es mucho más dañina que la cocaína regular y tiene unos graves efectos adversos potencialmente mortales, especialmente a nivel cardiovascular.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La cocaína puede ingresar al organismo por las siguientes vías: coqueo (mascado de la hoja), esnifada (vía nasal), inyectada (vía intravenosa), inhalada (Paco, crack, pasta base) introducida en cavidad natural (ano, vagina), vía transplacentaria (feto) y por vía digestiva accidental (contrabando intracorporal denominado *body packer/* mula, por ruptura del envase).

Se absorbe a través de las membranas mucosas, sin embargo en el coqueo, característico de los pueblos andinos, el contenido del alcaloide de las hojas es menor al 0,5 %.

La absorción más rápida se produce por medio de la vía inhalatoria a través de la vasculatura pulmonar en su forma de pasta base, con concentraciones plasmáticas máximas observadas a los pocos segundos del consumo a nivel del sistema nervioso central (SNC).

Cuando se comparan las vías inhalatoria y endovenosa, el tiempo hasta el pico plasmático fue indistinguible (pocos segundos). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en 5 minutos mediante inyección intravenosa e inhalación, mientras que la vía intranasal tomó aproximadamente 50 minutos, por lo que la similitud en la farmacocinética

puede explicar el aumento en la popularidad de la forma de administración fumada. [4,6,10,14]

En comparación con la administración intranasal, las concentraciones de cocaína no alcanzan su punto máximo hasta los 20-40 minutos aproximadamente y la biodisponibilidad por esta vía también se reduce un 60%, debido a la vasoconstricción que genera en la mucosa nasal que interfiere con la propia absorción. Esto es de utilidad en medicina legal ya que podría determinar la **data de muerte**. Si diera positivo el hisopado nasal y negativa la muestra hemática, sugeriría fallecimiento dentro de los 20-40 minutos luego del consumo, debiéndose considerar que pudo haber sido colocada la cocaína post-mortem ***(ver Tabla 1)***. [15,16]

La principal forma de transformación es la hidrólisis, tanto enzimática como no enzimática, siendo las esterasas plasmáticas (PChE) y hepáticas (hCE-1y2) las enzimas principales responsables de la formación de sus metabolitos: éster de metilo-ecgonina (EME) y benzoilecgonina (BE), los cuales pueden experimentar una mayor hidrólisis para convertirse en ecgonina (EC). La EME es un metabolito farmacológicamente inactivo que se forma en el plasma por acción de la PChE y en el hígado mediante la carboxilesterasa tipo 2 (hCE 2).

La BE es también un metabolito inactivo y puede formarse espontáneamente a un pH fisiológico o en el hígado mediante hCE 1. Algunos estudios han demostrado que la benzoil-ecgonina es un potente vasoconstrictor y genera crisis convulsivas sin actividad farmacológica sobre el SNC. La cocaína también puede sufrir N - desmetilación por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP), generando norcocaina (NCOC), un metabolito altamente hepatotóxico que cruza la barrera hematoencefálica (BHE) siendo aproximadamente el 5% de la cocaína absorbida. Tendría efecto más potente como anestésico local y sería más eficaz para inhibir la recaptación de noradre-

CINÉTICA DE LA COCAÍNA

Tipo de Sustancia	Concentracion %	Via Adm	Abs %	Latencia	Pico plasmatico	Conc Plasm	Duración Efecto	V ½
Hoja de coca	0.5-1.5	Acullico infusionTe	20-30	Lenta 10 min	60 min	11 a 149 ng/ml	30-80 min	60-90 min
Clorh. Cocaina	12-75	Intranasal - esnifada	20-30	Rápida 3 min	5-10 min	40 a 88 ng/ml	40-60 min	60-90 min
Clorh. Cocaina	12-75	EV	100	Rápida 15 seg	30-45 seg a 5 min	308 ng/ml	10-30 min	40-60 min
Pasta Base	40-80	Inhalada - fumada	70-80	Ultrarapido 7-10 seg	8-10 seg	203 ng/ml	5-20 min	40-60 min
Paco	40-60	Inhalada – fumada	Alta	Ultrarapida 5 – 10 seg	8-10 seg		10-15 min	
Base Libre Crack	30-80	Inhalada-fumada	70-80	Ultrarapida 7 seg	8-10 seg	203 ng/ml	5-20 min	40-60 min

ADICCIONES, 2002 • VOL.14 NÚM. 1 – Modificada Flavia Vidal

Tabla 1: Cinética de la cocaína

nalina en los espacios sinápticos cerebrales que la cocaína. Los metabolitos minoritarios que se generan a partir de la norcocaína, son la N-hidroxi-norcocaina y nitroxido de norcocaina, BE y EME pueden sufrir N -desmetilación por CYP, produciendo norbenzoilecgonina (NBE) y éster metílico de norecgonina (NEME). Otros metabolitos que se pueden encontrar son metahidroxibenzoilecgonina (m-OH-BE), para-hidroxibenzoilecgonina (p -OH-BE), metahidroxicocaína (m-OH-COC), ecgonidina (ED) y éster metílico de norecgonidina (NEDME).

Al fumar cocaína, la droga se descompone en una variedad de compuestos químicos según la temperatura. El metabolito principal es la anhidroecgonina metil éster (AEME), también llamada metil ecgonidina. Aunque AEME es activo farmacológicamente en animales, en humanos hay poca investigación y su perfil farmacológico no se conoce con precisión (podría tener efectos inotrópicos negativos). [14, 17,18]

La cocaetileno aparece solamente cuando la persona ha ingerido cocaína y alcohol.[19]

Luego de esnifar, la cocainuria máxima podría encontrarse en las primeras dos horas y luego comienza a disminuir pudiendo ser detectable hasta las 24 horas siguientes al consumo, dependiendo de la sensibilidad de los métodos de detección utilizados. Existe bibliografía que indica la imposibilidad de detectar la droga en la orina después de transcurridas más de 10 horas desde su consumo, sin embargo, en la actualidad esta afirmación se considera obsoleta debido a la mayor capacidad de medios de detección. A pesar de ello, sigue siendo válido que la cocaína pueda ser detectada en la orina durante algunas horas incluso después de haber desaparecido de la sangre. [20]

La vía de excreción es por vía renal y la vida media de eliminación tiene un promedio entre 40-60 minutos hasta 90 minutos según distintos autores. La excreción urinaria máxima de cocaína inalterada se produce dentro de las 2 horas posteriores a la absorción intranasal de clorhidrato de cocaína disminuyendo rápidamente. La cocaína generalmente se detecta durante aproximadamente 8 horas, durante un máximo de 12 horas, y sus metabolitos (BE) hasta 48 horas posteriores, pudiendo detectarse en consumidores crónicos hasta 4 semanas, según frecuencia e intensidad de consumo.

Varios estudios demuestran que hay diferencias interindividuales significativas en las tasas de metabolismo y eliminación de la cocaína, de forma que una dosis que parece segura en una persona puede provocar muerte súbita en otras. Aquellos consumidores que presentan déficit de colinesterasa sérica tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad a causa de la reducción de su capacidad de hidrolizar rápidamente la cocaína, pudiendo mostrar reacciones tóxicas incluso con dosis bajas. El consumo o la exposición simultánea de sustancias que inhiben la síntesis de la colinesterasa sérica (se observa en casos de insuficiencia hepática, insecticidas carbamatos y organofosforados, IMAO, antidepresivos tricíclicos, metildopa y reserpina), prolongan sus efectos. De esta manera, lleva a dificultades para establecer y predecir cuáles son las dosis tóxicas de cocaína. [21]

Vincent Di Maio [22] refiere que no hay correlación entre muerte y dosis, porque se puede observar con frecuencia casos mortales por falla cardíaca con dosis bajas y también frente al consumo en conjunto de alcohol, posiblemente por la presencia de mayores concentraciones plasmáticas de cocaína y la aparición de cocaetileno. A su vez, las cifras obtenidas en los exámenes post mortem pueden ser mayores a las verificadas en la vida del sujeto al producirse la hidrólisis tisular, liberando la cocaína intracelular retenida.

FISIOLOGÍA DE LA CARDIOTOXICIDAD

Infarto agudo de miocardio y angina de pecho

Se han incrementado de manera progresiva los reportes de angina de pecho e infarto de miocardio en pacientes que consumen cocaína en ausencia de enfermedad coronaria relevante[23,24], con un aumento de casi 24 veces durante la primera hora después de consumo.[25]
Freire Castroseiros [43] ha propuesto varios mecanismos como posibles responsables:
a) Trombosis coronaria: las autopsias de pacientes fallecidos en relación con el consumo de cocaína revelan con frecuencia oclusión trombótica de arterias coronarias normales y ateroscleróticas.[26] La trombosis coronaria se ha atribuido a disfunción plaquetaria y endotelial.
b) Vasoespasmo coronario y disfunción endotelial: el vasoespasmo coronario probablemente está relacionado con disfunción endotelial que origina una pérdida de la inhibición de la agregación plaquetaria, así como una disminución de su capacidad vasodilatadora.[27]
c) Vasoconstricción generalizada de las arterias coronarias: el efecto vaso-constrictor de la cocaína parece estar mediado por estimulación alfa adrenérgica, por lo que puede ser potenciado por los beta-bloqueantes.
d) Aumento de las demandas de O_2 miocárdico: los efectos simpa-ticomiméticos de la cocaína provocan un incremento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y la contractilidad miocárdica del ventrículo izquierdo, lo que resulta en un incremento de las demandas miocárdicas de 02, que en una situación de vasoconstricción coronaria puede causar un desequilibrio entre las demandas y el aporte de 02 que conduzca a la isquemia y necrosis miocárdica.[28]
e) Aterosclerosis acelerada: varios informes de autopsias refieren un incremento en la prevalencia de aterosclerosis coronaria en pacientes jóvenes consumidores de cocaína, que por otra parte no presentan otros riesgos asociados para cardiopatía isquémica, a excepción del tabaquismo. [29] La hiperplasia de la media es una de las principales respuestas que las arteriolas expresan ante la existencia de una acción lesiva. Por lo tanto, en el desarrollo de las lesiones del árbol coronario inducidas por la cocaína hay que tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, todas las alteraciones que se han descrito en las pequeñas arteriolas intramiocárdicas están presentes sin que existan aún lesiones arterioscleróticas en las arterias epicárdicas.
Como hemos referido anteriormente, el desarrollo de las lesiones comienza en el territorio distal y posteriormente aparecen las lesiones arterioscleróticas en las arterias epicárdicas. Las lesiones en las arteriolas son responsables de los casos de muerte súbita en personas que consumen cocaína y tienen arterias coronarias permeables sin lesiones arterioscleróticas o con una obstrucción menor al 25% del diámetro luminal. El infarto agudo de miocardio que ocurre después del consumo de cocaína no está relacionado ni con la forma de administración de la droga, ni con la frecuencia de uso, ni con la cantidad ingerida. Esta complicación se ha observado en dosis que van desde los 200 hasta los 2000 miligramos, tanto en toxicómanos habituales como en aquellos que la consumen por primera vez. [23]

Arritmias y muerte súbita

Debido, probablemente, al aumento de la actividad simpática asociada al uso de la cocaína y a efectos directos de ésta sobre el corazón, los consumidores de cocaína

presentan una mayor frecuencia de arritmias ventriculares.
Los mecanismos que se han propuesto para explicar la mayor incidencia de arritmias ventriculares en estos pacientes incluyen:

a) alteración del automatismo miocárdico por efecto directo sobre el miocardio,
b) aumento de la actividad adrenérgica,
c) isquemia secundaria al consumo de cocaína,
d) potenciación de arritmias por reentrada.

La cocaína inhibe los canales de sodio y potasio. Esta inhibición principalmente en los canales de sodio se intensifica cuando se forma cocaetileno (metabolito formado luego de la administración de cocaína y alcohol). Los datos epidemiológicos señalan que la combinación de alcohol y cocaína incrementa de manera significativa el peligro de fallecimiento repentino por consumo de cocaína, llegando a ser hasta 18 veces más probable. [19]
El cocaetileno es un bloqueador de canal de sodio, que produce una inhibición dependiente de concentración durante la despolarización de membrana que genera una unión dependiente del estado del canal con incremento en la afinidad por los canales inactivados y una disminución en la afinidad por los canales en reposo; provocando bloqueos tónicos, lo cual significa la disminución de la capacidad de acción del canal. A su vez, bloquea los canales de calcio ensanchando el complejo QRS y prolongando el segmento QT, disminuyendo la concentración citoplasmática de calcio como un efecto inotrópico negativo que se ve enmascarado con el efecto simpaticomimético de la cocaína. La cardiotoxicidad inotrópica se caracteriza por el bloqueo de los canales de sodio en el miocardio y el efecto inotrópico negativo por la disminución de la respuesta miocárdica al calcio. Este efecto reduce la velocidad de transmisión del potencial de acción en el corazón por lo que enlentece la conducción cardíaca y retrasa la repolarización, incrementando el riesgo de arritmias.

Miocarditis y miocardiopatía

Se ha demostrado que la cocaína puede producir disfunción sistólica con reducción de la fracción de eyección y dilatación de la cavidad ventricular sin infarto agudo de miocardio; podría ser causado por un efecto tóxico directo sobre el miocardio, una miocarditis o a ambas. Puede causar depresión miocárdica no isquémica lo que lleva a miocardiopatías dilatadas como la miocardiopatía de Takotsubo. La miocarditis causada por el consumo de cocaína se atribuye a la intensa actividad simpática, lo cual provoca isquemia subendocárdica y la formación de áreas de necrosis en los miocitos. Además, también se observa la presencia de infiltrados de linfocitos y eosinófilos en el tejido cardíaco. Se han documentado casos de miocardiopatía dilatada como consecuencia del consumo de cocaína, los cuales han mostrado mejoría tras dejar de consumir la droga. Aunque no se comprende completamente el mecanismo por el cual se produce esta reversión, se sospecha que podría estar relacionado con un fenómeno de aturdimiento miocárdico debido a la constricción generalizada de las arterias coronarias. [29]

Hipertensión arterial y disección aórtica

La suma del efecto inotrópico y cronotrópico positivo de la cocaína y su capacidad vasoconstrictora periférica hacen que provoque una situación de hipertensión que puede ser la causa de

una disección de la aorta que aparece generalmente en la porción ascendente del cayado a pocos centímetros de la inserción de las valvas sin que se adviertan alteraciones estructurales en la pared.[31] Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de considerarla como un diagnóstico diferencial al evaluar a pacientes que consumen cocaína y experimentan dolor torácico, especialmente debido a las diferencias significativas en el tratamiento de esta condición en comparación con los síndromes coronarios agudos. [32]

Endocarditis

El uso de drogas ilícitas por vía intravenosa se relaciona con un mayor riesgo de endocarditis bacteriana. Aunque varias drogas pueden ser administradas de esta manera, la cocaína parece ser un factor de riesgo más importante que otras drogas en el desarrollo de esta enfermedad. Las razones de este mayor riesgo con la cocaína en comparación con otras drogas no están claras. El uso de cocaína está asociado con un estrés intenso varias veces al día, debido al estímulo hiperadrenérgico secundario que puede causar daño en las válvulas cardíacas con depósitos de plaquetas y fibrina que pueden contribuir a la endocarditis bacteriana. Desde el punto de vista clínico, la característica más distintiva de la endocarditis bacteriana en consumidores de cocaína es que afecta principalmente a las cavidades izquierdas del corazón, a diferencia de la endocarditis asociada con otras drogas que afecta con mayor frecuencia el lado derecho del corazón. [33]

HISTOPATOLOGÍA DE LA CARDIOTOXICIDAD

Las lesiones que más frecuentemente observamos asociadas al consumo de cocaína son la hipertrofia miocárdica y las alteraciones del árbol coronario tanto en la microvasculatura, también llamada microarteriopatía coronaria, como en las arterias coronarias.

La miocarditis eosinofílica es un hallazgo poco frecuente en los consumidores de cocaína. Puede encontrarse en forma aislada o asociada a una neumonitis por hipersensibilidad.

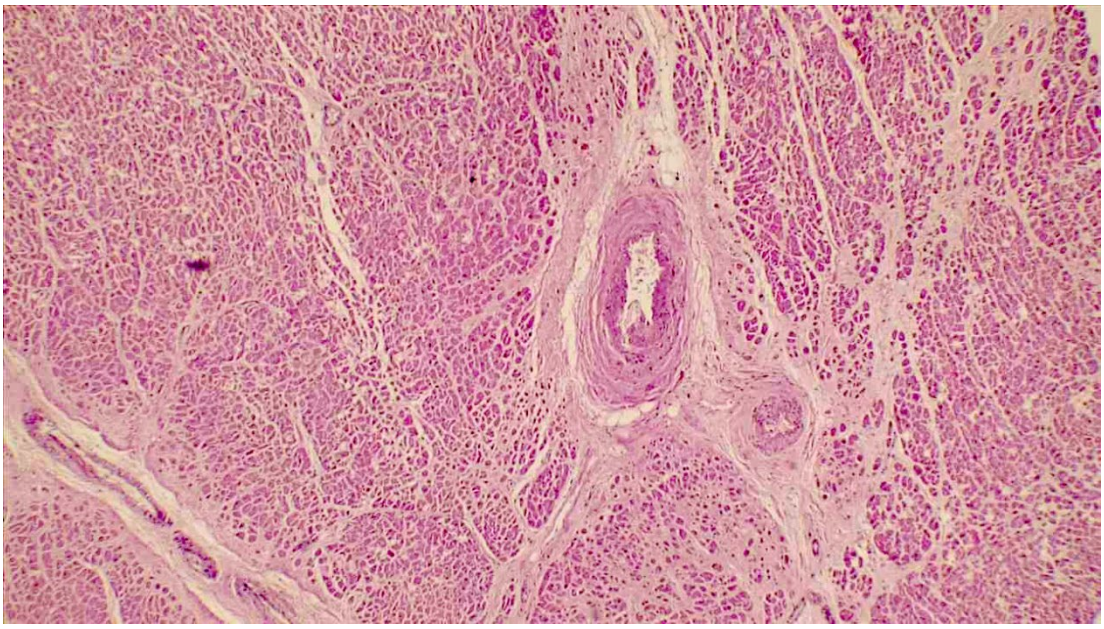

FIGURA 1 CORAZÓN: Microfotografía. H&E. 10x. arteriola intramiocárdica con fibrosis periadventicial e hiperplasia miointimal con reducción de calibre vascular. Fibrosis intersticial difusa.

En condiciones fisiológicas una situación hiperadrenérgica, similar a la observada en situaciones de estrés, produce taquicardia con vasodilatación coronaria reactiva para aumentar el aporte de oxígeno y nutrientes a las células musculares cardíacas. Sin embargo, la cocaína daña el endotelio vascular lo que provoca que, tras un período muy breve de vasodilatación, se produzca una vasoconstricción sostenida. Este estímulo vasoconstrictor, se repite cada vez que el individuo esnifa la droga o se inyecta, y es más acentuado en las arteriolas intramiocárdicas debido a la mayor capacidad de contracción de su capa muscular. Como consecuencia de este estímulo repetitivo se produce un considerable engrosamiento parietal por hiperplasia e hipertrofia reactiva de la capa media muscular arteriolar que se acompaña de una marcada reducción del calibre vascular. Este aumento del grosor parietal vascular involucra todas las arteriolas miocárdicas incluídas las que irrigan el nodo autriculoventricular y con menos frecuencia el nodo sinusal.[34]

Desde el punto de vista fisiopatológico, el estímulo vasoconstrictor repetido en el tiempo produce un marcado incremento del calcio citoplasmático que provoca la necrosis de grupos de fibras musculares de la pared vascular y su reemplazo por miofibroblastos. El correlato morfológico de este fenómeno es la lisis de la capa media y esclerosis arteriolar. Son dos lesiones que suponen una progresión del daño lesivo de la cocaína sobre la pared arteriolar. Las consecuencias histopatológicas de la isquemia aguda inducida por la situación señalada anteriormente son: la degeneración hidrópica y la necrosis de coagulación de grupos más o menos numerosos de miocardiocitos, acompañada de necrosis con bandas de contracción.

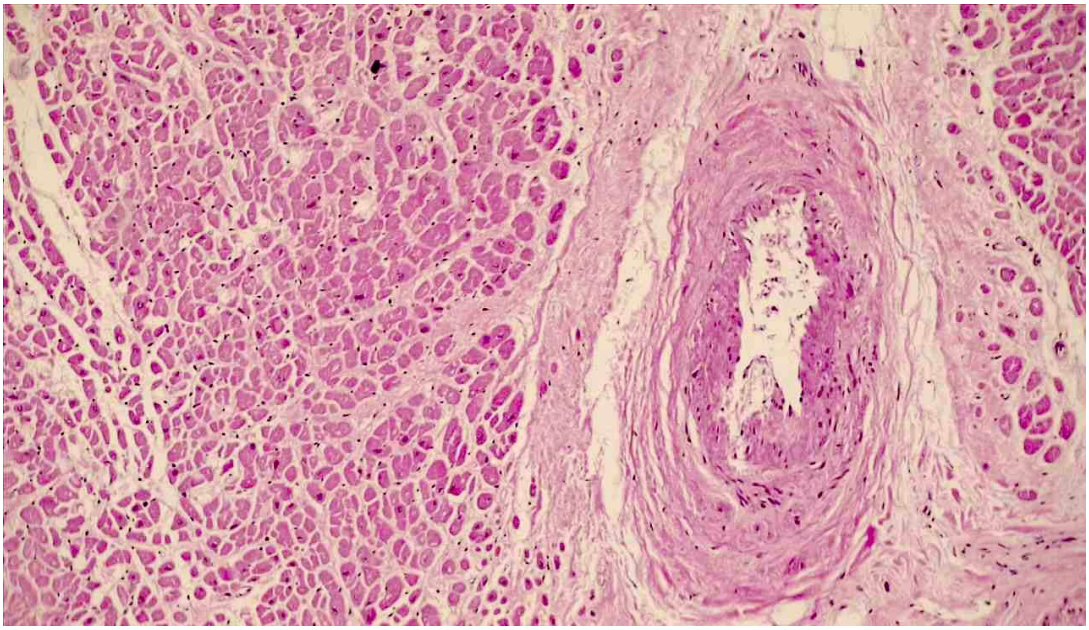

FIGURA 2 CORAZÓN: Microfotografía. H&E, 20x. Hipertrofia de miocardiocitos, fibrosis intersticial. Grupos miocitarios con fenómenos isquémicos agudos. Arteriola intramiocárdica con fibrosis periadventicial e hiperplasia miointimal con reducción de calibre vascular. Fibrosis intersticial difusa.

En un período de aproximadamente seis a ocho semanas, el tejido conectivo denso reemplaza las fibras musculares necróticas, lo que crea un terreno propicio para la aparición de arritmias. La lesión del endotelio vascular, además de producir una respuesta vasoconstrictora, disminuye su efecto de barrera y da lugar, en las arterias epicárdicas, a una permeación anomal de lipoproteínas plasmáticas, facilitando el desarrollo de arteriosclerosis que agravará la isquemia miocárdica ante la probable aparición de complicaciones en las mismas: ya sea el desarrollo de una trombosis aguda sobre una placa ulcerada o la rotura de la placa con hemorragia intraplaca con el consecuente desarrollo de una trombosis aguda oclusiva. [35]

También se observa, en adultos jóvenes consumidores de cocaína, lesiones en el sistema de conducción. La característica histológica más llamativa es la degeneración fibrograsa del tejido del nódulo sinusal, aurículo ventricular y haz de His, que podrían crear un sustrato ideal para circuitos reentrantes pudiendo alterar la conducción cardíaca. ***Figuras 1-4***

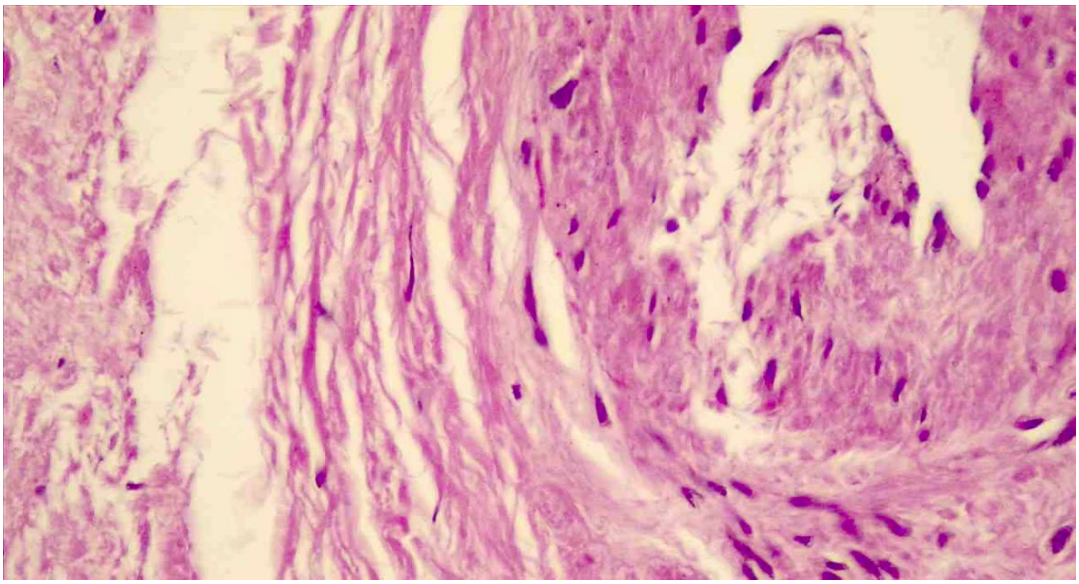

FIGURA 3 CORAZÓN: Microfotografía. H&E, 40x. Microfotografía vista a mayor aumento de arteriola intramiocárdica con hiperplasia miointimal y lisis focal de la media.

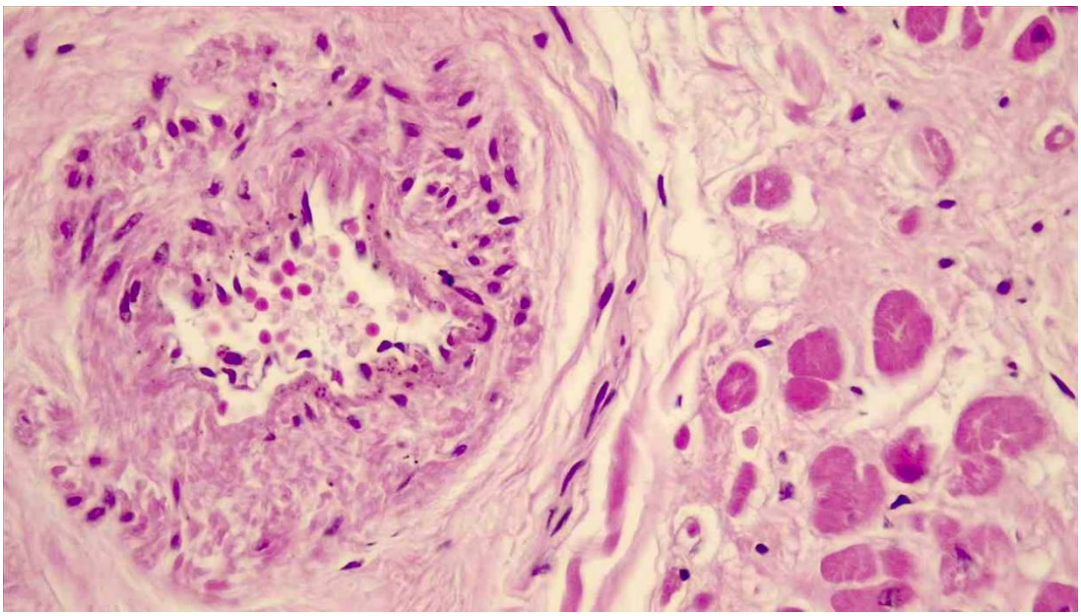

FIGURA 4 CORAZÓN: Microfotografía. H&E, 40x. Arteriola nodal con hiperplasia miointimal. Fibrosis adventicial. Focos hipóxicos agudos en los miocitos. Fibrosis intersticial y pericelular.

INVESTIGACIÓN TOXICOLÓGICA
TOMA DE MUESTRAS

-PACIENTES VIVOS

Las muestras para análisis de cocaína pueden ser recolectadas en el laboratorio o remitidas en las condiciones adecuadas, refrigeradas y con su correspondiente planilla de cadena de custodia.

Las muestras requeridas son:

Sangre: Obtenida por punción venosa, debe utilizarse como anticoagulante heparina o EDTA. Debe enviarse al laboratorio en recipiente original debidamente rotulado, con un mínimo de 10 a 12 ml. Es una matriz que indica el estado de intoxicación del paciente al momento de la extracción de la muestra, pero también es una matriz muy compleja para trabajar. Por ser tan enriquecida en proteínas, los procedimientos de *clean up* son más engorrosos, y a la vez, la concentración de una sustancia psicotrópica como la cocaína es muy baja, lo cual dificulta la detección.

Orina: Se requiere una micción (mínimo 30 ml) con un mínimo de retención de 2 a 3 hs. Se recomienda tomar la muestra en presencia de un veedor. Esta matriz es muy noble para trabajar en el laboratorio y además permite una ventana temporal mayor (24-72 hs), al menos de su metabolito mayoritario [36, 45,46]

Cabello: la recolección es muy simple y poco invasiva. Se toma como mínimo 200 mg. de la parte posterior del cráneo, que representa un mechón del grosor aproximado de un lápiz, es importante enviarlo indicando donde se encuentra la raíz y el extremo distal. Se puede enviar sujeto con una banda elástica y colocado en sobre de papel. No requiere refrigeración.

La cocaína queda atrapada en la matriz queratinizada. El pelo crece en promedio aproximadamente 1 cm por mes. La investigación de cocaína en el pelo permite el diagnóstico de usuario crónico. Tiene aplicación médico-legal en los casos de cadáveres putrefactos o en los hallazgos de partes de cadáveres con resto de pelo. Sin embargo, algunos estudios realizados sugieren que la cocaína puede absorberse en el cabello a través de la contaminación externa en mayor medida de lo que se había considerado. Por lo tanto la identificación de cocaína en el cabello de un individuo significa que éste estuvo expuesto a la cocaína. Lo que no puede asegurarse, es si esa exposición fue por el contacto como parte de la ocupación del individuo, exposición por estar en una habitación mientras se consumía cocaína, o por uso personal por parte del sujeto. [37]

Por otro lado la SoHT (*Society of Hair Testing*) en varios de sus documentos consenso (2021, 2022) [38-39] han sugerido que no se deben interpretar los resultados con esta muestra de manera aislada sino tener en cuenta varios puntos, ya que muchos factores afectan a la disponibilidad de la cocaína (y otras drogas) a ser detectados en esta matriz.

-MUESTRAS CADAVÉRICAS

Es importante tener en cuenta que al momento de la muerte comienzan a ocurrir varios eventos naturales como procesos de redistribución post-mortem y putrefactivos que modifican la fluidez de las membranas biológicas. Por esto, en la investigación forense a nivel internacional en la actualidad, los tipos de matrices biológicas utilizadas son:

Sangre: se recomienda tomar muestras de 2 lugares diferentes de punción, periférica en vasos femorales y /o central de carótida o subclavia. Se debe enviar al laboratorio un mínimo de 30 ml en tubos de 10 ml con fluoruro de sodio como conservante o mezcla de fluoruro de sodio/oxalato de sodio. [40] Las muestras de sangre son las que más fielmente reflejan el estado farmacológico de la

persona en el momento de la muerte y pueden ser relacionadas con los efectos. La sangre periférica (vena femoral) indiscutiblemente es el «*gold standard*» para la interpretación en toxicología post mortem.[41]

Orina: Si bien no siempre está disponible en cadáveres esta matriz, es muy noble para trabajar y aunque pueda obtenerse poca cantidad, se recomienda su envío ya que puede ser suficiente para ensayos orientativos como indicador del consumo o exposición de cocaína. Las concentraciones presentes en la muestra de orina son en general más altas que en la muestra de sangre y son detectables por períodos más largos después de la entrada en el organismo.

La muestra de orina en cadáveres se aconseja que se obtenga por punción de la vejiga a través de la pared abdominal.

Humor vítreo: Es una muestra importante en toxicología forense ya que es relativamente limpia, acuosa y obtenible sin necesidad de llevar a cabo completamente la autopsia. Su localización minimiza el riesgo de contaminaciones por difusión.[40] Esta matriz es importante en consumos de cocaína (y otras sustancias como anfetaminas y metadona) porque se correlaciona con los datos obtenidos a partir de la sangre. [42]

Las cantidades halladas son mucho más bajas que en otros fluidos pero es una matriz muy noble para trabajar y muy útil para datos cualitativos. El hecho de que el humor vítreo resida en una zona anatómicamente aislada y protegida del cuerpo (detrás del cristalino del ojo), junto con su buena estabilidad como fluido biológico, hace que este espécimen sea más resistente a los cambios de putrefacción que otros especímenes post mortem. Todo el líquido vítreo disponible de cada ojo debe recolectarse por separado.[40] Una limitación podría ser en algunos casos la escasez de esta muestra.

Bilis: en el caso que no esté disponible la orina en el cadáver, la muestra de bilis sería una buena sustituta aunque bastante más compleja para trabajar en los procedimientos de *clean up* por su composición. Se debe extraer toda la bilis disponible de la vesícula biliar y conservarla con fluoruro de sodio (2% p/v). Para evitar la fermentación de este ejemplar se debe almacenar a temperaturas de al menos -20ºC. [40]

Contenido gástrico: La presencia del compuesto en el contenido gástrico nos da la idea de que la vía de entrada haya sido la vía oral.[41] Este sería el ejemplo de quienes mastican hojas de coca, y podrían encontrarse restos vegetales en el contenido estomacal, o en los casos de *"Body Packers"* donde podría haber estallado alguna cápsula. Las concentraciones encontradas pueden ser mucho más altas o bajas que en la muestra de sangre dependiendo de la circunstancia.

Con este conjunto de muestras es posible obtener un panorama representativo de lo que pudo haber ocurrido al momento del deceso. Cuando los fluidos biológicos mencionados no están disponibles porque el cadáver está en avanzado estado de putrefacción, entonces se debe recurrir a las **"matrices alternativas"**. Estas no dan información directa sobre lo ocurrido al momento del deceso, pero pueden ser indicativos de consumos anteriores e incluyen:

Hígado: la cocaína como otras drogas se metabolizan en el hígado. Tanto el compuesto original como sus metabolitos pueden estar presentes en el hígado [41] por eso es un tejido importante desde el punto de vista toxicológico. En situaciones en las que no se cuenta con una muestra de sangre, como en casos de avanzada descomposición, quemaduras o cadáveres desangrados [40], esta técnica resulta útil. Sin embargo, no puede proporcionar información sobre lo que ocurrió en el momento de la muerte. El hígado es un órgano homogéneo del cual generalmente

se dispone de una gran cantidad de tejido. Se recomienda tomar la muestra preferentemente de los segmentos superiores del lóbulo derecho, ya que estos se ven menos afectados por la difusión y redistribución post mortem, lo que garantiza una mayor estabilidad en las concentraciones.

Cerebro: dado que el cerebro es el órgano diana para este tipo de compuestos, es una muestra recomendada en intoxicaciones de psicotrópicos y muertes relacionadas con cocaína y sus metabolitos. Es una muestra a considerar cuando el cadáver está en avanzado estado de putrefacción y en muertes infantiles. En general la actividad metabólica en el cerebro es mucho menor que en la sangre o en el hígado. El cerebro no debe ser considerado como un solo compartimento, lo que está en concordancia con su estructura compleja, las concentraciones de un mismo compuesto y sus metabolitos suelen variar [41] dependiendo de la zona que se analice, sus concentraciones pueden fluctuar. Además, es una matriz muy complicada de procesar en el laboratorio.

Cabellos: Los análisis de muestras de cabello son de gran utilidad para determinar el historial de exposición a drogas de abuso, sin embargo, no son adecuados para identificar una intoxicación aguda letal. En estudios post mortem, estas muestras son fundamentales para establecer si el consumo habitual de una sustancia ha tenido alguna influencia en la causa de la muerte. Es importante tomar en consideración esta contribución en casos donde la muerte se haya producido a causa de enfermedades relacionadas con el consumo de drogas. Para obtener resultados precisos, las muestras de cabello deben ser recolectadas al inicio de la autopsia, preferiblemente de la región occipital y lo más cerca posible del cuero cabelludo, la cual fuera descripto anteriormente. En situaciones donde se requiera información sobre el consumo reciente, se recomienda tomar una muestra que incluya la raíz del cabello. Dependiendo de las condiciones del cadáver, puede ser necesario utilizar recipientes más resistentes en lugar de un sobre de papel para el envío de las muestras, indicando claramente los extremos de la raíz y el extremo opuesto.[40, 41]

Líquido pericárdico: El líquido pericárdico es una estructura valiosa para el análisis en situaciones de cadáveres en descomposición o cuando se presentan fenómenos de redistribución post mortem. [41]

Líquido cefalorraquídeao (LCR): no hay mucho reportado, si bien se conoce que pueden detectarse algunas drogas, se usa más para la determinación de urea y creatinina, y además para glucosa y lactato en casos de sospecha de hiperglucemia.[41] Obtener una muestra de LCR puede resultar complicado, ya que en ella los compuestos altamente unidos a proteínas y, en general, los lipofílicos, se encuentran en concentraciones más reducidas que en la sangre. [40]

Hisopado nasal, vaginal o anal: son muestras que también indican la posible vía de ingreso al sistema. Los fluidos biológicos son remitidos al laboratorio con fluoruro de sodio al 0.1 % como conservante. Todas las muestras biológicas deben ser conservadas en heladeras (4-8 °C) si serán procesadas en las primeras 24-48 horas, si no en cámara a -20°C hasta su procesamiento, para su guarda y hasta su destrucción. Los métodos empleados son métodos orientativos o de *screening*. Los más utilizados son los test rápidos en orina (inmunoanálisis ascendente, inmunoanálisis fluorescente y otras variedades) y como métodos confirmatorios, cromatografía líquida y/o gaseosa acoplada a

detector de espectrometría de masas, que son los métodos aceptados por normas internacionales. [40]

Las muertes vinculadas con el consumo de cocaína pueden producirse por muerte súbita, cardiotoxicidad, complicaciones cardiovasculares y por intercurrencias vinculadas a otras patologías. [44]

Los hallazgos patológicos más frecuentes, aunque inespecíficos en la investigación del examen post mortem en el contexto de muerte súbita, son cianosis, hongo de espuma externo e interno, petequias pleurales y pericárdicas, congestión intensa de todos los órganos, edema agudo de pulmón y micro hemorragias pulmonares.

La cocaína puede producir la muerte por paro cardiorrespiratorio a través de mecanismos de vasoespasmo coronario y arritmias fatales. Sin embargo, las concentraciones de los metabolitos de la cocaína deben interpretarse con cautela debido a que algunos pacientes presentan muerte súbita con concentraciones sanguíneas relativamente bajas, mientras que otros toleran grandes cantidades sin consecuencias. Es por esto que la muerte súbita, asociada a la cocaína, no está relacionada con la dosis y no se ha establecido la relación entre las concentraciones sanguíneas de cocaína y la toxicidad.

COMENTARIOS

En los últimos años se ha detectado un significativo aumento en el consumo de cocaína, lo cual ha generado un incremento notable en las complicaciones cardíacas relacionadas con esta droga. Es importante destacar que este fenómeno se ha observado principalmente en pacientes jóvenes, quienes generalmente no presentan otros factores de riesgo asociados a estas complicaciones. La cocaína tiene la capacidad de generar muerte celular de los miocitos y fibrosis. Esto genera una remodelación con daño estructural irreversible en el corazón, relacionada con sus efectos simpaticomiméticos: reducción de la función sistólica, incremento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial con aumento de la demanda miocárdica de oxígeno acelerando en gran medida las enfermedades cardiovasculares, y dando como resultado una alta incidencia de arritmias cardíacas que pueden desencadenar una muerte súbita. Su consumo provoca una remodelación estructural y eléctrica de las aurículas junto con los ventrículos con cambios posteriores en el electrocardiograma. Las lesiones histológicas halladas que pueden observarse en el sistema de conducción cardíaca y su vasculatura se pueden relacionar con el consumo crónico de cocaína y pueden constituir un sustrato morfológico para la muerte súbita en pacientes jóvenes.

Las complicaciones cardiovasculares asociadas a la cocaína se pueden exacerbar aún más con el uso concomitante de otras drogas (en combinación con el alcohol) y con consumo a largo plazo. La mortalidad dependerá, más que de la dosis y su vía de administración, de la susceptibilidad del consumidor.

BIBLIOGRAFÍA

1- Grinspoon, L., & Bakalar, J. B. (1981). Coca and cocaine as medicines: an historical review. Journal of ethno-pharmacology, 3(2-3), 149–159.

2- National Institute on Drug Abuse NIDA. Cocaine: Abuse and Addiction. Rockville, MD: 2004. Report No.: 99-4342.

3- Damin C.,Grau G, Cocaína, Acta Bioq Clín Latinoam 2015; 49 (1): 127-134.

4- Estudio nacional en población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas. Encuesta Nacional de Consumos y Prácticas de Cuidado (ENCoPraC). Observatorio Argentino de Drogas. OAD (2023) Magnitud del consumo de sustancias psicoactivas. Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (Sedronar).

5- Lizasoain, I.; Moro, M..; Lorenzo, P. Cocaína: aspectos farmacológicos. Adicciones, ene. 2002. [S.l.], v. 14, n. 1, p. 57-64.

6- Rubio, NC; Moreda-Pineiro A.; Bermejo-Barrera P.; Bermejo A.M. Perfil de alcaloides de la hoja de coca en el fluido oral de un mascador de hoja de coca y un bebedor de té de coca. Estudio preliminar. Acta Toxicol. Argent. (2019) 27 (2): 72-80

7- Rubio NC , Hastedt M, González J , Fritz Pragst. Posibilidades de discriminación entre la masticación de hojas de coca y el abuso de cocaína mediante análisis del cabello, incluidas las proporciones de higrina, cuscohigrina, cinamoilcocaína y metabolitos de cocaína/cocaína. Int J Legal Med, Enero de 2015; 129(1):69-84.

8- N.C. Rubioa , F. Krumbiegelb , F. Pragstb, et.al (2019). Discrimination between chewing of coca leaves or drinking of coca tea and smoking of "paco" (coca paste) by hair analysis. A preliminary study of possibilities and limitations. Forensic science international, 297, 171–176.

9- Garro Vargas, K. Cocaína: actualización médico legal. Med. leg. Costa Rica. 2011, vol.28, n.2 : 57-62.

10- Saracco, S. Recomendación para la atención de las intoxicaciones por cocaína. Mendoza, Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes. Disponible en: https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/16/2016/12/Recomendaciones-Intoxicacion-Cocaina.pdf , recuperado el 12-06-2024.

11- Parajón , A., Baez , C., Barrio , et. al. Cocaína adulterada con opioides en la provincia de Buenos Aires: análisis epidemiológico para pensar una nueva política de drogas . Revista Argentina De Salud Pública, 2003 (15) e91. Disponible en https://www.rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/806 , recuperado el 12-06-2024.

12- Rejenjo Vazquez, M. Evaluación de presencia de psicofármacos y drogas de abuso en muestras biológicas y ambientales mediante nuevas tecnologías analíticas. Tesis doctoral Universidad Santiago de Compostela 2019 Disponible en: https://minerva.usc.es/xmlui/bitstream/handle/10347/20868/rep_2025.pdf , recuperado el 12-06-2024.

13- Ángeles, V. (2013). Pasta Básica de Cocaína. Cuatro décadas de historia, actualidad y desafíos. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/peruandecuador/Publicaciones/Publicaciones2013/LIBRO_PBC.pdf recuperado el 12-06-2024.

14- Roque Bravo, R., Faria, A. C., Brito-da-Costa, et.al. (2022). Cocaine: an updated overview on chemistry, detection, biokinetics, and pharmacotoxicological aspects including abuse pattern. Toxins, 14(4), 278.

15- Fattinger, K., Benowitz, N. L., Jones, R. T., & Verotta, D. (2000). Nasal mucosal versus gastrointestinal absorption of nasally administered cocaine. European journal of clinical pharmacology, 56(4), 305–310.

16-Kim, S. T., & Park, T. (2019). Acute and Chronic Effects of Cocaine on Cardiovascular Health. International journal of molecular sciences, 20(3), 584.

17- Salazar-Juárez,A., Barbosa Méndez, S, Jurado, N, et.al. (2016). Las enzimas involucradas en el metabolismo de la cocaína: una nueva aproximación farmacológica para el tratamiento de la intoxicación por sobredosis de cocaína. Salud Mental: 39(6):311-320.

18- S. Arcay Torres, D., Fleita Peraza, A., Fallarero Linares, A. (2006). Aislamiento de cocaína y benzoilecgonina en muestras de orina por extracciones líquido líquido y en fase sólida y confirmación por Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Revista Española de Drogodependencias 31 (3 y 4) 271-283.

19- Shastry, S., Manoochehri, O., Richardson, L. D., et.al.. (2023). Cocaethylene cardiotoxicity in emergency department patients with acute drug overdose. Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 30(2), 82–88.

20- Ortega Pérez, A.. (2003). ¿Estaba intoxicado por cocaína este individuo?: estimaciones basadas en la farmacocinética de la droga. Cuadernos de Medicina Forense, (33), 5-12.

21- Gisbert Calabuig, J. A. (2018). Medicina legal y toxicología (7a). Elsevier.

22- Di Maio, V., Molina, K. DiMaio's forensic pathology (3rd). (2022). CRC Press.

23- David, J. (2012). La cardiotoxicidad de la cocaína. Cuadernos de Medicina Forense, Año 2, Nº3, 17-27.

24-Frishman WH, Del Vecchio A,Sanal S, et al. (2003). Cardiovascular manifestations of substance abuse part 1: cocaíne. Heart Dis 5(3):187-201.

25-Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, et al. Triggering of myocardial infarction by cocaine. Circulation. 1999;99:2737–2741.

26-Viramani R, Robinowitz M, Smipek JE, Smith DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. Am HeartJ 1988; 115: 1068-1076.

27-Isner JM, Chokshi SK. Cocaine and vasospasm. N Engl J Med 1989; 321: 1604-1606.

28-Mouhaffel AH, Madu EC, Satmary WA, et.al.. Cardiovascular complications of cocaine. Chest 1995; 107: 1426-1434.

29-Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. Am J Cardiol 1990; 65: 303-308.

30- Chokshi SK, Moore R,Pandian NG, Isner JM. Reversible cardiomyopathy associated with cocaine intoxication. Ann Intern Med 1989; 111: 1039-1040.

31- Barth CW III, Bray M, Robert WC. Rupture of the ascending aorta during cocaine intoxication. Am J Cardiol 1986; 56: 496.

32- Perron AD, Gibbs M. Thoracic aortic dissection secondary to crack cocaine ingestion. Am J Emerg Med 1997;15:507-509.

33- Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med 1987;106:833-836.

34- Sinha A, Rahman H, Perera D. Coronary microvascular disease: current concepts of pathophysiology, diagnosis and management. Cardiovasc Endocrinol Metab. 2020;10(1):22-30.

35- Salguero Villadiego, M., Blanco Pampin, J. Histopatologia forense. Gobierno de España. Ministerio de Justicia. Secretaría General Técnica Madrid 2015.NIPO 051-16-012-7.

36 Lorenzo, P; Ladero, JM; Leza, JC et al. (2003). Drogodependencias: fármacología, patología, psicología, legislación (2a ed.). Médica Panamericana.

37-LeBeau, M. A., & Montgomery, M. A. (2009). Considerations on the utility of hair analysis for cocaine. Journal of analytical toxicology, 33(6), 343–344.

38- Verstraete, A., et.al. Consensus on Drugs of Abuse (DoA) Testing in Hair (Revision 2021). Society of Hair Testing, disponible en: https://www.soht.org/consensus Recuperado el 12-06-2024.

39- Appenzeller, B. et. al. A. Consensus on general recommendations for Hair testing (Revision 2022). Society of Hair Testing, disponible en: https://www.soht.org/ consensus , Recuperado el 12-06-2024.

40- Stimpfl, T., Mueller, K., Gergov, M. et.al. (2011). Recommendations on Sample Preparation of Biological Specimens for Systematic Toxicological Analysis. TIAFT Bulletin Bulletin of the International Association of Forensic Toxicologists, 2011/41, 30-34.

41- Soria-Sánchez, ML y Valverde-Villarrea JL (2015) Interés de las muestras para los estudios químico-toxicológicos post mortem Revista Española de Medicina Legal Volume 41, Issue 2, April–June 2015, Pages 72-80.

42-. Skopp, G. Preanalytic aspects in postmortm toxicology. Forensic Science International 142 (2004) 75–100.

43- Castroseiros, E. F., Lado, M. P., & Beiras, A. C. (1998). Cocaína y corazón. Revista española de Cardiología, 51(5), 396-401.

44- Phillips, K., Luk, A., Soor, G. S., Abraham, J. R., Leong, S., & Butany, J. (2009). Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions, 9(3), 177–196.

45- Moffat, A. C., Osselton, M. D., & Widdop, B. (2004). Clarke's analysis of drugs and poisons. Pharmaceutical Press. July 1, 2024.

46- Baselt, R. C. (2000). Disposition of toxic drugs and chemicals in man (5th ed.). Chemical Toxicology Institute.