

Cocaína y estado convulsivo

Cocaine and convulsive status

JUAN FELIPE MORALES-BUSTAMANTE¹, MARIE CLAIRE BERROUET-MEJÍA²
Forma de citar: Morales-Bustamante JF, Berrouet-Mejía MC. Cocaína y estado convulsivo.
Rev CES Med 2012; 26(2): 215-221

RESUMEN

El consumo de cocaína continúa siendo un problema social importante por las consecuencias agudas y crónicas asociadas a su consumo. La cardiotoxicidad asociada al consumo de cocaína es una de las consecuencias más estudiadas; sin embargo, este alcaloide también se asocia con complicaciones neurológicas. En el presente reporte describimos el caso de una mujer de 32 años quien desarrolla una crisis convulsiva secundaria a la ingesta oral de cocaína. Se hace una revisión de los aspectos toxicocinéticos y toxicodinámicos de la cocaína, así como la fisiopatología de esta complicación.

PALABRAS CLAVE

Cocaína

Mecanismos de toxicidad

Convulsiones

Reporte de caso

1 Médico, servicio de urgencias Hospital Rosalpi
2 Toxicóloga Clínica Soma, Docente de Toxicología CES y FUSM

Recibido: enero 25 de 2012. **Revisado:** agosto 10 de 2012. **Aceptado:** agosto 15 de 2012

ABSTRACT

Cocaine remains a major social problem for the consequences associated with its acute and chronic consumption. Cardiotoxic consequences associated with cocaine use is mostly studied, however, this alkaloid is also associated with neurological complications. In this report we describe the case of a 32 year old woman who developed a convulsive status secondary to cocaine ingestion. Also we review the toxicokinetic and toxicodynamic aspects of cocaine, as well as the pathophysiology of this complication.

PALABRAS CLAVE

Cocaine

Toxicity mechanisms

Convulsive status

Case report

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Ingresa al servicio de urgencias una paciente de sexo femenino y 32 años, quien es llevada por una transeúnte que fue testigo de la ingestión de varias bolsas pequeñas de una sustancia blanca. En el examen de ingreso se encontró una paciente agitada, agresiva, no colaboradora, sin respuesta al interrogatorio, con mirada desviada y conjugada a la derecha, pupilas midriáticas, bilaterales e hiporeactivas y salida de secreción blanquecina por la boca.

En la revisión inicial, los signos vitales fueron presión arterial 140/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 130 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 26 por minuto, saturación de

oxígeno 90 %, temperatura de 37 °C, escala de Glasgow 11/15 (respuesta ocular= 4; motora= 4 y verbal= 3). En el electrocardiograma se encontró taquicardia sinusal, sin alteración en el complejo QRS, ni prolongación del intervalo QT. Durante la realización del examen físico presenta, súbitamente, movimientos tónico clónicos generalizados de las cuatro extremidades, acompañados de bruxismo oral sostenido, desaturación de oxígeno e incremento de la frecuencia cardíaca. El evento dura aproximadamente 90 segundos y se repite en varias ocasiones, por lo cual se concluye que se trataba de una crisis convulsiva secundaria al consumo de algún tóxico, enmarcada posiblemente dentro de un toxidrome adrenérgico o serotoninérgico.

Con este diagnóstico se procedió a asegurar la vía aérea realizando intubación orotraqueal. Con esta maniobra se recuperó el nivel de oxigenación y se obtiene una relativa estabilización de la paciente. Puesto que se tenía conocimiento del tiempo aproximado del consumo del tóxico, se procede a realizar paso de sonda orogástrica para lavado gástrico, utilizando para ello seis litros de agua estéril. Como producto del lavado se recuperan varias bolsas pequeñas (2 x 2 cm), que contenían un polvo blanco.

Posteriormente, por pruebas cualitativas en orina de la paciente, se encontraron resultados positivos para metabolitos de cocaína. Las pruebas de escrutinio o "screening" toxicológico están diseñadas para eliminar muestras verdaderas negativas, son sensibles pero de especificidad limitada. Uno de los métodos más utilizados es por inmunoensayo cromatográfico que es una prueba cualitativa visual (se genera por reacción de la orina en un kit prediseñado) que es el utilizado en este caso para documentar la sustancia en toxica en mención.

Para el manejo de las convulsiones se inició con diazepam a dosis de 10 mg/IV, con repetición posterior de la dosis a los tres minutos, con lo cual se consiguió el control del evento convulsi-

vo por escasos minutos. En vista de lo anterior, se inició infusión de midazolam a dosis de 0,2 mg/kg/IV, y se logró el control adecuado de su estado convulsivo.

La paciente fue dejada en observación y a las dos horas de su ingreso, se encontraba despierta y relatando lo sucedido. Se procedió a dejarla hospitalizada con evolución favorable y fue dado de alta en 24 horas sin secuelas y con plan de manejo ambulatorio integral.

DISCUSIÓN

Los mecanismos exactos por los que la cocaína produce sus efectos tóxicos en humanos no se conocen en su totalidad, pero el número de pacientes atendidos en los servicios de urgencias, tras consumir cocaína y los casos de muerte secundarios al consumo, han ido aumentando hasta multiplicarse por seis en los últimos años (1,2).

El abuso de esta droga alcanza proporciones epidémicas en países como Estados Unidos, donde se estima que alrededor de treinta millones de habitantes la han usado, cinco millones son consumidores habituales y cada día cerca de 5 000 individuos la emplean por primera vez (1,2). En 1995 se reportaron aproximadamente 150 000 visitas a los servicios de urgencias secundarias al consumo de cocaína, lo que representó el 27 % de todas las urgencias por alcohol y drogas. En Colombia, la prevalencia según la Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas

realizada en el 2004 es de 1,8 %, pero no hay datos epidemiológicos sobre la incidencia de complicaciones (3).

La cocaína (benzoyl-methylecgonina, C₁₇, H₂₁, NO₄) es un alcaloide preparado de las hojas de la planta *Erythroxylon coca*. La forma cristalina es preparada disolviendo el alcaloide en ácido clorhídrico para formar una sal soluble en agua, el clorhidrato de cocaína, que es la forma de cocaína que se consume en las calles. Por su parte, el crack es cocaína en base libre no purificada, formada al combinar clorhidrato de cocaína con bicarbonato de sodio, la cual es una forma purificada de mayor costo (2-4).

La absorción de cocaína se hace a través de las mucosas y en los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, en formas de hidrocloreuro y base. Por las características del alcaloide este proceso es rápido, encontrándose inicios de acción menores a un minuto como se observa en la vía parenteral, hasta 30 a 60 minutos cuando es por vía gastrointestinal, como en el presente caso. La duración del efecto de la cocaína oscila según las diferentes vías entre 30 a 120 minutos (4-6) (ver cuadro 1).

El 85 % de la cocaína es metabolizada por tres vías diferentes: mediante colinesterasas plasmáticas se metaboliza a ecgoninametiléster; por medio de hidrólisis no enzimática a benzoillecgonina, ambos con escasa acción farmacológica. El tercer metabolito es producido a través de reacciones de N-desmetilación y es llamado norcocaína, el cual es farmacológicamente activo y tiene un papel importante en la toxicidad cardiaca y hepática (6-8).

Cuadro 1. Vías de administración de la cocaína

Vía de administración	Inicio acción	Efecto máximo	Duración acción
Inhalación (fumada)	Menos de 1 min	3-5 min	30 a 60 min
Intravenosa	10 a 60 s	3 a 5 min	30 a 60 min
Intranasal y mucosas	1 a 5 min	20-30 min	60 a 120 min

Modificado de la referencia 6.

Vale la pena resaltar la variabilidad del metabolismo, ya que la actividad de las colinesterasas es menor en el feto, niños, embarazadas, ancianos y personas con enfermedad hepática, por lo que el consumo o administración en estos grupos, implica un riesgo aumentado de toxicidad (6-8). Otro metabolito que se produce con formas como el *crack* es la anhidroecgoninametiléster, que también contribuye a la toxicidad (9,10). El consumo de cocaína asociado con alcohol incrementa 20 veces el riesgo de muerte súbita (7,11,12). Dicha combinación produce, a través de reacciones de trans-esterificación hepática, un metabolito llamado coca-etileno que bloquea la recaptación de dopamina en la hendidura sináptica, potenciando los efectos tóxicos de la cocaína, aumentando la demanda de oxígeno miocárdico y ejerciendo un efecto depresor miocárdico directo. Estudios en animales han mostrado que el coca-etileno es más letal que la cocaína (13,14).

La cocaína y la norcocaína producen inhibición de la recaptación de norepinefrina en la hendidura sináptica; además, aumentan la liberación de catecolaminas desde los depósitos centrales y periféricos, que a su vez estimularán adrenorreceptores β y α . La cocaína produce aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y la contractilidad miocárdica, lo que conduce a un desbalance entre la entrega y demanda de oxígeno. También se produce un desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, lo cual es evidenciable en el aumento en la producción de endotelina y la disminución en la producción de óxido nítrico (6,8,15)

Se han reportado una gran variedad de problemas neurológicos en relación al uso de cocaína, que incluyen isquemia cerebral (infarto cerebral y déficit isquémico transitorio), hemorragia cerebral (hemorragia intraparenquimatosa y hemorragia subaracnoidea) y convulsiones, parciales, generalizadas y status convulsivo (16-18).

La enfermedad cerebrovascular originada por la cocaína se explica por el vasoespasmo indu-

cido por la droga al incrementar los niveles de monoaminas extracelulares, como la dopamina, así como la formación de trombos y los cambios vasculíticos a nivel cerebral que deterioran la oxigenación celular. La isquemia genera anomalías importantes en la perfusión cerebral, con déficits severos e inclusive alteraciones cognitivas. La recurrencia de los episodios con debilitación de la pared de los vasos aumenta la probabilidad de hemorragia cerebral (6,17,18). La incidencia real de convulsiones secundarias a toxinas no es clara, para algunos autores, como Sharma y Hoffman puede estar entre un 8,5 % hasta un 24 %, según diferentes grupos de edad (19).

Existen cuatro mecanismos generales que explican la producción de convulsiones por diferentes xenobióticos. En el primero, se produce un desbalance en los neurotransmisores responsables de la excitación y la inhibición, siendo los más importantes el ácido gama amino butírico (GABA) y el glutamato. El segundo es explicado por alteraciones en diferentes iones, fundamentalmente sodio; el tercero es por antagonismo de receptores de adenosina y, el último, por alteración en la concentración de aminas biogénicas como la acetilcolina (18-21).

La incidencia de convulsiones o estados convulsivos secundarios al empleo de cocaína no es clara, puesto que la mayoría de artículos publicados al respecto son reportes de casos, como el presente trabajo (16). Se estima que la frecuencia de presentación en la población adulta que asiste al servicio de urgencias con eventos convulsivos secundarios al consumo de cocaína es del 8 %, con una mortalidad que puede oscilar entre 8 y 20 % (16,22,23).

Las convulsiones fueron uno de los primeros efectos adversos conocidos de la cocaína. Se ha reportado su asociación con todas las formas de su consumo, en todas las edades y han sido descritas incluso luego de dosis única (16, 24,25)

Generalmente, las crisis asociadas a la ingesta de cocaína como único factor de riesgo, son primariamente generalizadas, a diferencia de las crisis en pacientes con otros factores de riesgo, en que, frecuentemente, son más de inicio focal (16,19). Casi siempre, las crisis son autolimitadas presentándose casi de inmediato después de la administración de la droga, como manifestación única de toxicidad o siendo acompañadas de otras manifestaciones, dentro de las cuales está la cardiotoxicidad (6, 7,19).

En relación al tratamiento, los fármacos que incrementan la inhibición neuronal mediada por el ácido gamma-aminobutírico, como las benzodiacepinas, ofrecen la mejor protección para las crisis convulsivas producidas por cocaína (6,7,26,27). En el caso particular de esta intoxicación los antagonistas funcionales de los canales de sodio y cloro, como por ejemplo fenitoína y carbamazepina carecen, en general, de efectividad, además del hecho de una relación de sinergismo que podría empeorar la toxicidad. Unos de los pilares del tratamiento para el paciente convulsionando por consumo de cocaína son las benzodiacepinas (6,7,26,27), que tienen buena y rápida respuesta. Estos medicamentos son seguros, eficaces, costo-efectivos y han sido ampliamente utilizados como sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes (28,29). Como grupo químico, las benzodiacepinas tienen un amplio intervalo terapéutico y su dosis efectiva 50 difiere bastante de la dosis tóxica. La mayoría de medicamentos de este grupo tienen alta unión a proteínas (mayor de 80 %) y se absorben bien por vía oral y parenteral, tienen metabolismo hepático y, generalmente, su eliminación es por vía renal (30).

Dentro de las benzodiacepinas utilizadas para abortar rápidamente las crisis convulsivas están el lorazepam, clonazepam y diazepam (29,30). En Colombia, el más utilizado es el diazepam, recordándose que su administración debe ser intravenosa, puesto que la vía intramuscular es errática (30). En nuestro caso se consiguió con el diazepam por vía IV en el control inicial

del status y se inicia la infusión de midazolam para generar control total y neuroprotección del evento convulsivo.

Además, claro está, el resto de elementos para el manejo integral del paciente. Comenzando por un soporte vital dirigido, con control efectivo de la vía aérea, priorizando la intubación orotraqueal en el paciente que la requiera, garantizando un óptimo estado hemodinámico y así darle continuidad al manejo sistémico del paciente.

Es importante recalcar la diferencia entre "body stuffing" y "body parking", siendo el primero el caso de la paciente descrita, el cual hace parte a la ingesta de pequeñas cantidades de dosis de cocaína mal empacada, facilitando su absorción y desarrollo de efectos tóxicos. Esta ingesta se precipita por la premura de ocultar y evitar las autoridades. El segundo término hace referencia a las "mulas" las cuales ingieren grandes dosis de estupefacientes meticulosamente empacadas y con bajo riesgo de absorción o efectos tóxicos (31).

Gracias a un estudio realizado en el año 2009 se pudo protocolizar y definir un tiempo de observación hospitalaria estándar el cual equivale a seis horas, en las cuales se puede valorar las posibles manifestaciones clínicas secundarias al consumo de cocaína y definir la conducta a seguir con el paciente (31).

CONCLUSIONES

La intoxicación con cocaína debe tenerse presente como diagnóstico diferencial en adultos jóvenes que se presenten con estados convulsivos, aun en presencia de otros factores de riesgo. El tiempo de acción en el servicio de urgencias es relevante, pues se trata de una verdadera emergencia médica que obliga a intervenir de manera ordenada y eficaz en pro de aclarar la causa del evento convulsivo, así como su

control oportuno y brindar un cuidado integral al paciente. Se debe observar al paciente mínimo seis horas para definir un alta segura o proceder a hospitalizar para continuar manejo integral de acuerdo a la gravedad del caso del paciente.

REFERENCIAS

1. Spivey WH, Euerle B. Neurologic complications of cocaine abuse. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 14422-8.
2. Tapia JF, Golden J A. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 27. *N Engl J Med* 1993;329: 117-124.
3. Pascual-Leone A, Dhuna A, Altafullah I, Anderson DC. Cocaine-induced seizures. *Neurology* 1990 Mar;40(3 Pt 1):404-7.
4. Lizasoain I, Moro MA. Cocaina (I): Farmacología. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. *Drogodependencias 2ª Ed.* Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2003 pp 159-71.
5. Kunisaki TA, Augenstein WL. Drug- and toxin-induced seizures. *Emerg Md Clin North Am* 1994 Nov;12(4):1027 – 56.
6. Hoffman R. Cocaine in: Flomenbaum NE, Goldfrank LR; Hoffman RS; Howland MaA, Lewin NA, Nelson LS: *Goldfrank´s toxicologic emergencies.* 8th Ed. New York: MacGraw-Hill; 2006. pp 1133-46.
7. Arroyave C. Intoxicación por cocaína en: Peña A Lina, Arroyave C, Aristizabal JJ, Gómez U. *Fundamentos de Medicina. Toxicología.* Ed CIB 2009. pp 379-385.
8. Hahn IH, Hoffman RS. Cocaine use and acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin N Am* 2001;19(2):493-510.
9. Liberty HJ, Johnson BD, Fortner N, Randolph D. Detecting crack and other cocaine use with fastpatches. *Addict Biol* 2003 Jun;8(2):191-200.
10. Kintz P, Sengler C, Cirimele V, Mangin P. Evidence of crack use by anhydroecgonine methylester identification. *Hum Exp Toxicol* 1997 Feb;16(2):123-7.
11. Wiener SE, Sutijono D, Moon CH, Subramanian RA, Calaycay J, Rushbrook JI, Zehtabchi S. Patients with detectable cocaethylene are more likely to require intensive care unit admission after trauma. *Am J Emerg Med* 2010 Nov;28(9):1051-5
12. McCance EF, Price LH, Kosten TR, Jatlow PI. Cocaethylene: pharmacology, physiology and behavioral effects in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Jul; 274 (1):215-23.
13. Wilson LD, Malik M, Willson H. Cocaine and ethanol: combined effects on coronary artery blood flow and myocardial function in dogs. *Acad Emerg Med* 2009 Jul;16(7):646-55.
14. Sheridan RD, Turner SR, Cooper GJ, Tattersall JE. Effects of seven drugs of abuse on action potential repolarisation in sheep cardiac Purkinje fibres. *Eur J Pharmacol* 2005 Mar 28; 511(2-3):99-107.
15. Knuepfer MM: Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. *Pharmacology & therapeutics* 2003; 97(3): 181-222.
16. Majlesi N, Shih R, Fiesseler FW, Hung O, Debellonio R. Cocaine associated seizure and incident of status epilepticus. *Western Journal of Emergency* 2010 May; 11(2):157-60.
17. Wills B, Erickson T. Chemically induced seizures. *Clin Lab Med* 2006 Mar;26(1): 185-209.

18. Wills B, Erickson T. Drug and toxin associated seizures. *Med Clin North Am* 2005 Nov;89(6):1297-321.
19. Sharma AN, Hoffman RJ. Toxin-related seizures. *Emerg Med Clin North Am* 2011 Feb;29(1):125-39.
20. Spencer PS: Biological principles of chemical neurotoxicity. In Spencer PS, Schaumburg HH (eds); *Experimental and Clinical Neurotoxicology*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2000, pp3-54
21. Schaumburg HH, Spencer PS. Recognizing neurotoxic disease. *Neurology* 1987 Feb;37(2):276-8.
22. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338:970-6.
23. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: Prospective population-based study. *Lancet* 2006;368:222-229.
24. Conway EE, Jr, Mezey AP, Powers K. Status epilepticus following the oral ingestion of cocaine in an infant. *Pediatr Emerg Care* 1990;6:189-90.
25. Winbery S, Blaho K, Logan B, Geraci S. Multiple cocaine-induced seizures and corresponding cocaine and metabolite concentrations. *Am J Emerg Med* 1998;16:529-33.
26. Kloner RA, Rezkalla SH. Cocaine and the Heart. *N Engl J Med* 2003; 348:487-488.
27. Afonso L, Mohammad T, Thatai D. Crack Whips the Heart: A Review of the cardiovascular toxicity of cocaine. *The American Journal of Cardiology* 2007; 100 (6):1040-1043
28. Corral Ansa L, Herrero-Meseguer JI, Falip-Centellas M. Estatus epiléptico. *Medicina intensiva* 2008 32 (4):174-82.
29. Bleck TP. Refractory status epilepticus in 2001. *Arch Neurol* 2002;59:188-9.
30. Uribe CS. Las epilepsias –estado convulsivo. En: Uribe CS, Arana A, Lorenzana P. *Fundamentos de medicina: neurología*. 7ª edición. Medellín: CIB,2010 pp 306-28.
31. Moreira M, Buchanan J, Heard K. Validation of a 6-hour observation period for cocaine body stuffers *American Journal of Emergency Medicine* (2011) 29, 299-303.