



Alteraciones electrocardiográficas y espirométricas por el consumo de cocaína y nicotina

Carlos A. Carvajal Mojica, Juan Pablo Escobar T, Víctor Vargas, Jairo Téllez M, Profesor Asociado, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Coordinador Línea de Profundización Toxicología de la Farmacodependencia. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. E-mail: jtellezm@bacata.usc.unal.edu.co

ABSTRACT

Addiction causing drug use has increased during the last decade to the point of becoming a real public health problem with important repercussions in patient's life's quality the quantity besides all the social and economic implications that bears the consumption in general.

It has been recognized for several decades that the chronic use of psychoactive substances generates a series of physiologic, biochemical and anatomical alterations in the organisms of those who consume these substances and as a consequence of these alteration pathological process, that can even progress to death develop. Without place to doubts, one of the systems more broadly affected by the chronic consumption of addictive drugs and generates an important is the cardio-respiratory system. This affection is evidenced by alterations in the EKG, as in spirometric tests, this in patients symptomatic and non symptomatic.

We have chosen drug addicts for this review two substances broadly used by one that is legal, cocaine and the other one nicotine, that is socially accepted. Both generate similar effects in the cardio-respiratory in the direct or indirect myocardic ischemia and myocardic infarction and obstructive patterns in spirometric tests.

RESUMEN

El consumo de drogas que causan adicción se ha incrementado en la última década hasta llegar a convertirse en un verdadero problema de salud pública con importantes repercusiones en la

cantidad y calidad de vida de los pacientes, además de todas las implicaciones sociales y económicas que conlleva el consumo en general.

Ha sido reconocido desde hace ya varias décadas que el consumo crónico de sustancias psicoactivas genera una serie de alteraciones fisiológicas, bioquímicas y anatómicas en el organismo de quienes consumen estas sustancias, y que como consecuencia de estas alteraciones resultan procesos patológicos que en algunos casos pueden progresar incluso hasta la muerte.

Sin lugar a dudas, uno de los sistemas más ampliamente afectados por el consumo crónico de drogas adictivas y que genera un importante porcentaje de la morbilidad de estos pacientes, es la alteración del sistema cardiorrespiratorio, evidenciado por alteraciones tanto en el EKG (electrocardiograma) como en la espirometría, en pacientes sintomáticos o asintomáticos.

Hemos escogido para esta revisión dos sustancias ampliamente utilizadas por los individuos farmacodependientes; una ilegal, la cocaína, y otra legal y socialmente aceptada, la nicotina. Ambas generan efectos similares en el sistema cardiorrespiratorio, que se podrían resumir en la inducción directa o indirecta de isquemia miocárdica e infarto al miocardio y patrones obstructivos a la espirometría.

Cocaína y Alteraciones Electrocardiográficas

La cocaína es una de las sustancias ilegales más usadas dentro de los pacientes adictos a psicoactivos. La consecuencia cardiovascular más común asociada al consumo de esta sustancia es el infarto al miocardio, que en la mayoría de los casos ha sido reportado en personas jóvenes con arterias coronarias sanas (1).

La cocaína es una sustancia estimulante que se absorbe muy bien por todas las mucosas, siendo la vía esnifada la más común. Tiene un efecto de acción muy rápido, aproximadamente de uno a tres minutos. Su metabolismo es básicamente hepático generando gran cantidad de metabolitos activos e inactivos y excretándose por vía renal.

Bioquímicamente la cocaína bloquea la recaptación de catecolaminas (norepinefrina y dopamina) a nivel presináptico en el sistema nervioso central y periférico. El exceso de estos neurotransmisores en la hendidura presináptica genera una estimulación simpaticomimética no solo del sistema nervioso central sino también del músculo cardíaco y músculo liso vascular. Todos estos eventos conllevan a un aumento en el flujo de calcio y a una estimulación de receptores que llevan a una respuesta vasoconstrictora (2).

Dado que la vasculatura coronaria presenta un importante número de receptores Alfa 1 y 2, la cocaína genera una vasoconstricción permanente. Por otro lado estimula los receptores Beta 1 presentes en el corazón aumentando su inotropismo, cronotropismo y badmotropismo. Finalmente actúa sobre los canales de sodio bloqueando su entrada.

De ahí toda la gama de efectos a nivel cardiovascular representados en el electrocardiograma. Los efectos que causa son espasmo coronario, depresión de la función ventricular y trombosis causantes del infarto agudo de miocardio, que electrocardiográficamente se ven como presencia de ondas Q, elevación del segmento S-T, ondas T invertidas y ensanchamiento del intervalo PR, QRS y QT.

Es muy frecuente encontrar en el electrocardiograma una onda Q de necrosis que debe medir más de 40ms y debe ser evidenciada en por lo menos dos derivaciones que miren una misma cara.

Derivaciones	Cara que evidencian
DI - aVL	Cara lateral alta
V5 - V6	Cara lateral baja
DIII - aVF - DII	Cara inferior
V1 - V2	Septum
V3	Ápex
V4	Zona anterior

Fuente: manual de electrocardiografía. Fundamentos de medicina 1996

También puede existir un empastamiento de la Q que refleja la disminución en la velocidad de conducción del vector. Esta onda Q, es el equivalente a un área de necrosis antigua. La onda Q puede ser producida además por hipertrofia ventricular izquierda grave, como ocurre en una hipertensión arterial sistémica crónica que usualmente se observa en pacientes consumidores crónicos de cocaína y nicotina y en el síndrome de Wolf-Parkinson-White (4), también observado en estos pacientes.

Aunque la isquemia miocárdica, el infarto y la muerte súbita probablemente ocurren en consumidores crónicos, también han sido reportados casos en consumidores ocasionales; sin importar la vía de administración y la dosis (5).

Estudios *in Vitro* han demostrado efectos inotrópicos negativos con la exposición a altas dosis de cocaína, que pueden estar relacionados con el bloqueo de los canales de sodio en el sarcolema. El bloqueo de estos canales disminuye la cantidad de sodio que entra a la célula durante cada despolarización lo que a su vez disminuye la cantidad de éste disponible para el intercambio sodio-calcio. El bloqueo de estos canales resulta en depresión de la despolarización y en disminución de la velocidad de conducción, lo que se refleja al electrocardiograma en prolongación de los intervalos PR, QRS y QT.

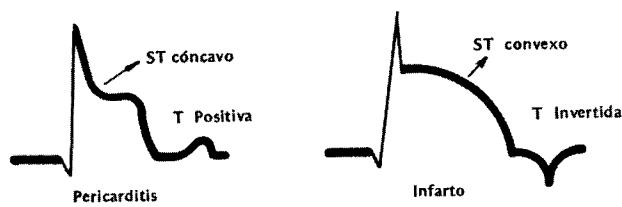
Estudios con angiografía coronaria han demostrado que

pequeñas dosis de cocaína producen reducción del diámetro de las arterias coronarias y del flujo sanguíneo coronario, esto sumado a un aumento en el trabajo cardíaco lleva a un imbalance entre aporte y necesidad que es el causante de la isquemia e infarto asociado al consumo de cocaína.

Dentro de los hallazgos electrocardiográficos, además de los mencionados anteriormente en relación con las áreas de necrosis, se pueden encontrar ondas T isquémicas, que en la mayoría de los casos corresponden a una onda T invertida, simétrica, con un pico agudo, conocida como onda T en "alas de gaviota".



Esta onda T suele tener una base ancha debido a un aumento del intervalo QT y una profundidad de 5mm o menos (6). Con el proceso isquémico, además de los dos hallazgos mencionados anteriormente, también se puede obtener en el trazado electrocardiográfico una corriente de lesión que será reversible si el proceso que está originando la obstrucción se suspende a tiempo. Esta corriente de lesión se manifiesta en el EKG con una elevación o depresión del segmento ST mayor de 2mm. De persistir el proceso obstructivo se generará un área de necrosis con la subsecuente Q de



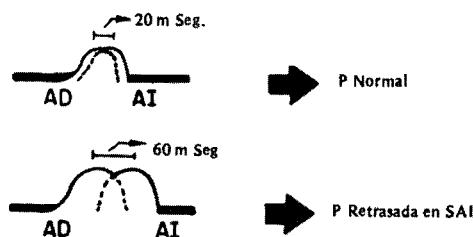
Experimentos en modelos animales y tejidos humanos sugieren que la cocaína puede producir constricción directa del músculo liso vascular aún en ausencia de los neurotransmisores. Este hecho se ve evidenciado por estudios farmacológicos en donde se muestra que el efecto vasoconstrictor está mediado principalmente por un aumento en las concentraciones de calcio intracelular y que puede ser modificado por bloqueadores de los canales del calcio más no por antagonistas de los receptores α_1 .

La cocaína también puede generar espasmo coronario local o difuso en arterias sanas o con ateroesclerosis que pueden llevar a estasis sanguínea con la consiguiente formación de trombos. Sumado a esto también induce un aumento en la

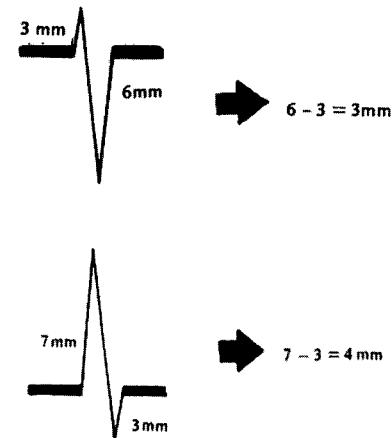
agregabilidad plaquetaria que agrava el anterior efecto.

Por un aumento importante en la frecuencia cardíaca se incrementa la demanda de oxígeno y por vasoconstricción periférica se incrementa la presión sanguínea. Estos dos efectos son mediados por receptores α_1 , α_2 y β_1 ; localizados respectivamente en la vasculatura arterial periférica (α) y en el corazón (β). Puede producir depresión de la función ventricular sin infarto de miocardio por efectos tóxicos directos sobre el miocardio, miocarditis o ambos. La miocarditis se ha atribuido a exposición crónica del miocardio al exceso de catecolaminas inducido por cocaína que se evidencia con signos de sobrecarga auricular izquierda y de hipertrofia ventricular izquierda (7). Los signos de sobrecarga auricular izquierda aparecen casi siempre después de la hipertrofia ventricular izquierda, ya que si se reduce la distensibilidad del ventrículo izquierdo el atrio se contrae con más fuerza y se hipertrofia. En el EKG se ve una onda P bifásica en V_1 con un componente negativo ancho (>40 ms), o bien se observa una onda P generalmente mellada y ancha (mayor o igual a 120ms) en una o más derivaciones de los miembros.

Si recordamos, el nodo sinusal se localiza en la aurícula derecha, la cual se despolariza primero; por lo tanto el comienzo de la onda P se debe a la aurícula derecha y el final a la aurícula izquierda (8).



La estimulación adrenérgica del miocardio por largo tiempo, la elevación intermitente de la presión sanguínea, o los dos, pueden ser responsables de la hipertrofia ventricular izquierda descrita en consumidores de cocaína. En esta se observa el índice de Lewis y el índice de Ungerleider positivos. El primero es positivo cuando se obtiene un resultado mayor de 17mm con la suma de la positividad neta en DI con la negatividad neta en DIII. El segundo es positivo cuando se suma la R en DI con la S en DIII y se obtiene un resultado mayor de 25mm.



También se puede encontrar una R o una S en cualquier derivación del precordio que sea mayor de 45mm (índice de McPhie) o una R en V_5 o en V_6 que sea mayor de 26mm (índice de la R). A pesar de estos hallazgos, en la práctica clínica el índice más utilizado para el diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda es el índice de Sokolow-Lyon que es positivo cuando la suma entre la S en V_1 y la R en V_5 da más de 35mm (9).

Todos estos hallazgos aparecen en el EKG debido a que con la hipertrofia ventricular hay un aumento importante en la masa miocárdica que genera una mayor actividad eléctrica de los ventrículos, con vectores mucho más prominentes que generan complejos QRS mucho más amplios.

El abuso de cocaína ha sido asociado con muerte súbita por arritmias cardíacas que aparecen sobre bandas de contracción por necrosis. El efecto directo de la cocaína sobre la membrana produce prolongación del intervalo QT mientras el efecto simpaticomimético contribuye a la formación de arritmias ventriculares. Vale la pena recordar que las catecolaminas aumentan la automaticidad, disminuyen el periodo refractario del nodo auriculoventricular e incrementan la velocidad de conducción del His-Purkinje lo que podría llevar a la formación de arritmias (10).

Las arritmias obedecen a un sinúmero de causas, muchas de ellas de origen extracárdiaco. La mayoría de las veces obedecen a una serie de fenómenos que en cadena forman, en un momento dado, el sustrato arritmogénico.

Las causas más frecuentes de arritmias son: la isquemia con la consiguiente hipoxia celular asociada, la hipoxia como ele

mento aislado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y el síndrome QTc prolongado, muy común en consumidores de cocaína (11).

En resumen, un porcentaje alto de los consumidores crónicos de cocaína presentan anormalidades significativas del EKG, siendo las más importantes: prolongación de los intervalos PR, QRS y QT con un aumento en la refractariedad auricular y ventricular, taquicardias o bradicardias, incremento del voltaje QRS, escasa progresión de la onda R, repolarización precoz, elevación del ST (posible isquemia) y arritmias ventriculares y auriculares.

Nicotina y Alteraciones Electrocardiográficas

Fumar cigarrillo es uno de los factores de riesgo mayor, junto a la hipertensión arterial e hiperlipidemia para la formación de atherosclerosis. La nicotina tiene importancia médica por su capacidad de producir toxicidad y dependencia, y porque conlleva a múltiples efectos sobre el sistema cardiovascular y respiratorio.

La nicotina se absorbe rápidamente por mucosas en el tracto respiratorio y membranas bucales. La vida media después de la inhalación es de aproximadamente dos horas. Su metabolismo es hepático aunque también se metaboliza en pulmón y riñón, formando metabolitos como la cotinina que es su principal. Se excreta rápidamente por el riñón, siendo su rata de excreción dependiente del Ph urinario, también es eliminada en la leche materna.

Los cambios que se producen después de la administración de nicotina se deben a sus efectos sobre diversos sitios neuroefectores y quimiosensibles y al hecho de que el alcaloide puede estimular y desensibilizar a los receptores; por lo tanto, la reacción final no será otra, que la suma de los efectos estimulantes e inhibitorios de la sustancia.

La respuesta cardiovascular a la nicotina se debe a estimulación de los ganglios simpáticos y de la médula suprarrenal, con descarga de catecolaminas a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas que genera un estrés vascular, evidenciado por el aumento en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial que contribuyen a la formación de la placa atherosclerótica. Este último efecto se potencializa con el daño en la íntima de la célula vascular endotelial inducido por la nicotina.

El estrés vascular esta dado por la activación de los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos, que adicionalmente generan vasoconstricción, aumento del gasto cardiaco, además de los efectos ya mencionados, y por tanto aumento de la demanda de oxígeno por parte del miocardio (12). Como se puede ver, la cocaína también induce este efecto, y las alteraciones electrocardiográficas serán elevación o depresión del segmento ST, onda T en "alas de gaviota" y onda Q de necrosis.

La descarga simpática con liberación de catecolaminas puede causar disminución en el umbral del tejido ventricular para la aparición de arritmias.

También induce un aumento en la agregación y en la adhesividad plaquetaria por una reducción en la producción de prostaciclina liberada por la célula endotelial, un aumento en la liberación de tromboxano, un incremento en los niveles de fibrinógeno y en la viscosidad plasmática generándose una serie de fenómenos protrombóticos, que contribuyen a acrecentar el riesgo de cardiopatía isquémica.

La nicotina ejerce acción a nivel metabólico especialmente con elevación de los ácidos grasos libres y de lipoproteínas de baja densidad, disminuyendo las lipoproteínas de alta densidad; estos efectos predisponen al paciente para desarrollar atherosclerosis y por ende enfermedad isquémica cardiaca.

Ya que la nicotina en un importante número de pacientes genera enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se pueden encontrar al electrocardiograma, además de lo ya referido; voltajes bajos en las derivaciones del plano frontal principalmente en DI y en las derivaciones torácicas. Esto se debe primordialmente a la mala conductividad del pulmón enfisematoso y a que el desplazamiento posterior del ápex produce verticalización simultánea del QRS.

El eje del QRS es inferior o notoriamente desviado a la izquierda. Generalmente el eje es inferior por la hipertrofia ventricular derecha y porque la mala conductividad del pulmón disminuye la magnitud de los vectores del eje de las X.

También se pueden encontrar patrones atípicos de bloqueo de rama derecha, porque la dilatación del ventrículo derecho puede elongar la rama derecha del haz de His. A lo largo de las derivaciones precordiales se puede observar una disminución progresiva de la amplitud de la onda R desde V₁ hasta las derivaciones precordiales medias o laterales (13).

Finalmente, debido a la sobrecarga de la aurícula derecha se puede observar en las derivaciones precordiales derechas un complejo QS y una onda P alta y picuda en aVF (14).

Nicotina y Alteraciones Espirométricas

A lo largo de la literatura médica y desde hace ya varias décadas, se ha venido hablando a cerca de cuales son los trastornos pulmonares inducidos por el consumo crónico del cigarrillo. Se sabe que predispone al cáncer broncogénico y que es el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC en sus dos variedades, el enfisema y la bronquitis crónica.

La posibilidad de presentar síntomas aumenta con el número de cigarrillos

fumados al día y la función pulmonar, que de base se encuentra disminuida en los fumadores, pero que puede deteriorarse con mayor rapidez si la persona es susceptible a los efectos del humo de cigarrillo y no deja de fumar. Por razones aún no esclarecidas, solamente un 15% de los fumadores desarrollan EPOC.

Existe una serie de características que permite predecir el riesgo de EPOC en los fumadores: el grado de alteración de la función pulmonar, que puede indicar el grado de susceptibilidad, la edad en que se comenzó a fumar, la cantidad total de cigarrillos fumados (índice paquetes/año) y la cantidad de cigarrillos que se está fumando en el momento (15).

A pesar de la prevalencia de EPOC en los pacientes consumidores de nicotina, es importante resaltar que todos aquellos fumadores presentarán en mayor o menor grado alteraciones en la ventilación global y en la mecánica ventilatoria, que se evidenciarán sólo pocos años después de haber comenzado a fumar y que algunos de estos cambios serán reversibles mientras que otros no. Estas alteraciones se empiezan a observar en las vías aéreas periféricas, y van evolucionando hacia el deterioro a medida que pasan los años y se aumenta el número de cigarrillos fumados al día.

La alteración básica espirométrica es un patrón obstructivo, que se caracteriza por disminución del VEF₁ (volumen espiratorio forzado en un segundo) y de las relaciones VEF₁/CVF.

Se ha sugerido que cuando la relación VEF₁/CVF está dentro de lo normal y el FEF_{25-75%} está disminuido puede haber alteración obstructiva incipiente. Si bien no ha sido confirmado el valor de esta alteración como indicador precoz de EPOC por ser reversible cuando se deja el cigarrillo, este argumento puede

ser útil para que el paciente deje de fumar. Es bueno recordar que el FEF_{25-75%} es un valor representativo de la velocidad promedio del flujo de aire a su paso por los bronquios de mediano y pequeño calibre.

Las manifestaciones espirométricas que muestra el consumo de nicotina (cigarrillo), son muy diversas y todas se deben a la fisiopatología que es propia de la enfermedad.

Se produce una hipertrofia de las glándulas submucosas traqueo bronquiales que conducen a una hipersecreción de moco que promueve la obstrucción. También se observa una lesión inflamatoria de las vías aéreas periféricas, que generará un recambio del epitelio con escasa maduración y por consiguiente con un aparato ciliar inmaduro. Este fenómeno potencia aún más la obstrucción de la vía aérea.

Hasta este punto existe una hipersecreción de moco, fibrosis pulmonar, hipertrofia del músculo liso bronquial y estenosis de los bronquiolos periféricos; esto facilita el cierre precoz de la vía aérea periférica durante la espiración (efecto válvula), lo que nos lleva a que no salga el aire de los pulmones una vez ha sido inspirado y se comiencen a evidenciar signos de hiperinsuflación (atrapamiento de aire) que espirométricamente se manifiestan en una disminución del VEF₁ por no salida de aire durante la espiración y reducción de la capacidad vital (CV), con un aumento del volumen residual (VR) debido a que con cada inspiración se va quedando aire dentro de los pulmones por espiraciones ineficaces.

La capacidad residual funcional (CRF) se aumenta por el atrapamiento de aire y genera un incremento de la capacidad pulmonar total.

Debido a que no hay una buena ventilación, se altera la relación ventilación/

perfusión, induciéndose un estado de hipoxia generalizada con innumerables efectos a todo nivel en el organismo. Otra alteración significativa es la disminución en la relación VEF₁/CVF, debido a la disminución del VEF₁ y la CVF, la primera por la obstrucción a la salida de aire y la segunda por una compresión dinámica de la vía aérea, esto nos caracteriza el patrón obstructivo que debe ser < 75%. Por lo general se acepta como límite inferior normal hasta 80% del valor predicho del CVF y el VEF₁ y 75% para el FEF_{25-75%} y la relación VEF₁/CVF. Sin embargo, el VEF₁ es el que nos va a determinar el grado de compromiso obstructivo de la vía aérea por los diferentes mecanismos fisiopatológicos ya mencionados; si el VEF₁ es >70% el grado de obstrucción es leve, si está entre 50-69% es moderado y si es <50% es severo, esto es siempre y cuando haya obstrucción definida por una relación VEF₁/CVF <75%.

Cuando se aplican broncodilatadores se observa una ligera mejoría del VEF₁, ya que tenemos las vías aéreas inflamadas y con un broncoespasmo, que mejoran con la aplicación de Beta 2 adrenérgicos.

En algunos procesos mucho más avanzados de la historia natural de la enfermedad obstructiva, frecuentemente coexisten alteraciones mixtas, en donde se evidencia una marcada disminución de la capacidad vital por reducción del parénquima pulmonar y una alteración del VEF₁, de la relación VEF₁/CVF y FEF_{25-75%}. La reducción del parénquima pulmonar se debe a una fibrosis pulmonar por un déficit de alfa1antitripsina que es un inhibidor de proteasa, proteína similar a la elastasa cuya función es causar un aumento de colágeno que lleva a la fibrosis pulmonar.

Discusión

La información en la literatura médica es

consistente para afirmar que el consumo de cocaína presenta cambios agudos sobre el corazón representados en el electrocardiograma como presencia de ondas Q, elevación del segmento ST, ondas T invertidas, prolongación del intervalo PR, QRS, QT, bloqueos de 1 y 2 grado. Por otro lado la información a cerca de las alteraciones espirométricas por el consumo de cocaína no son muy fidedignas y faltan aún muchos más estudios que sustenten estas hipótesis y por esta razón no fueron incluidas dentro de esta revisión.

La inducción de isquemia se presenta por diversos efectos como son la reducción del diámetro de las arterias coronarias y por ende del flujo sanguíneo coronario creándose un imbalance entre aporte y demanda, esta por un aumento importante en la frecuencia cardiaca que incrementa la demanda de oxígeno y por aumento de la masa miocárdica presente en una hipertrofia ventricular inducida por hipertensión arterial sistémica y por estimulación directa adrenérgica.

Esta muy bien sustentada la inducción de arritmias por presencia de bandas de contracción por necrosis.

Todos estos efectos inducidos por la cocaína y la nicotina, esta última en menor grado, generan eventos isquémicos con los respectivos hallazgos al electrocardiograma como elevación o depresión del segmento ST, ondas T en "alas de gavota" y onda Q de necrosis, evidenciada en dos derivaciones que miren una misma cara del corazón.

Para la nicotina existen estudios bien sustentados, que confirman a nivel espirométrico la presencia de un patrón obstructivo, generado por una hipersecreción de moco que produce obstrucción de la vía aérea y efecto de válvula con resistencia a la salida de aire, más no a la entrada del mismo.

A nivel electrocardiográfico nos muestra al igual que la cocaína cambios como depresión del segmento ST, ondas T inver-

tidas y ondas Q significativas de áreas necrosadas.

Por último, hay dos cosas para tener en cuenta a la hora de evaluar pacientes que consumen estas sustancias, primero que la posibilidad de secuela por consumo crónico de cocaína debe ser considerada en pacientes jóvenes sin factores de riesgo para enfermedad coronaria que consultan por dolor precordial, infarto agudo del miocardio, cardiomiopatía dilatada, miocarditis o arritmias cardíacas sin ningún sustrato anatopatológico, y segundo, que pacientes fumadores, con un índice paquetes/año alto, se debe siempre investigar muy bien en relación con complicaciones cardiovasculares como isquemia, infarto silente, hipertrofia y cardiomegalia, arritmias y bloqueos además de todas las complicaciones pulmonares que pueden susceptibilizar al paciente a infecciones y tener en cuenta las secuelas por hipoxia crónica en todos los órganos debido a la alteración de la ventilación/perfusión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Minor RL, Scotte BD, Brown DD, et al.** Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1991;115:797-806
2. **Goodman & Gillman.** Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9^a. Ed. México: McGraw-Hill Interamericana editores S.A. 1996: 609-611.
3. **Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J.** Fundamentos de Medicina. Manual de Electrocardiografía. 4^a. Ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas 1996: 35-45.
4. **Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J.** Fundamentos de Medicina. Manual de Electrocardiograma. 4^a. Ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas 1996: 113.
5. **Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, et al.** Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction pathophysiology, recognition, and management. *Prog cardiovasc dis* 1997; 40(1):65-76.
6. **Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J.** Fundamentos de Medicina. Manual de Electrocardiografía. 4^a. Ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas 1996: 285.
7. **Goldberger Ary L.** Electrocardiografía. En: Fauci, Braunwald E K, Wilson J, Martín J, Kasper D, Hauser S, Longo D. Harrison. Principios de medicina interna. 14^a. Ed. Aravaca Madrid: McGraw-Hill-Interamericana 1998: (1)1420.
8. **Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J.** Fundamentos de Medicina. Manual de Electrocardiograma. 4^a. Ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas 1996: 81-88.
9. **Brien CP.** Adicción y abuso de sustancias tóxicas. En: Hardman JG, Limbird LE, et al. (eds): *Goodman & Gillman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9^a. Ed. Méxi- co, McGraw-Hill Interamericana editores S.A. 1996:600-615.
10. **Chalem Fernando, Escandon Jorge, Campos Jaime, Esguerra Roberto.** Medicina Interna. Tomo IV. 3^a. Ed. Santafé de Bogotá: Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología 1997: 1243.
11. **Rigotti NA, Pasternak RC.** Cigarette smoking and coronary Heart disease: Risks and management. *Cardiology clinics* 1996; 14(1):51-68.
12. **Goldberger E:** Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach. 5th. Ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1994.
13. **Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J.** Fundamentos de Medicina. Manual de Electrocardiograma. 4^a. Ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas 1996: 105-106.
14. **Chalem B F, Escandón J E, Campos G J, Esguerra G R.** Medicina Interna. 3^a. Ed. Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia: Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología 1997: 1492-1493.