

Alargamiento del intervalo QTc en pacientes con síntomas relacionados con el consumo de cocaína

AUGUST SUPERVÍA¹, CARLOS CLEMENTE¹, ALFONS AGUIRRE¹, MÓNICA MARÍN², ISABEL PUENTE¹, JOSÉ LUIS ECHARTE¹

¹Servicio de Urgencias, ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España.

CORRESPONDENCIA:

August Supervía
Servicio de Urgencias
Hospital Universitario del Mar
Ps. Marítim, 25-29
08003 Barcelona, España
E-mail:
Asupervia@hospitaldelmar.cat

FECHA DE RECEPCIÓN:

10-1-2012

FECHA DE ACEPTACIÓN:

7-2-2012

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

Objetivo: Determinar si el consumo de cocaína produce alargamiento del intervalo QTc y si se correlaciona con los niveles de benzoilecgonina.

Método: Estudio de los pacientes que consultaron en urgencias por síntomas relacionados con el consumo de cocaína durante el año 2009. Se recogió edad, sexo y consumo de fármacos potencialmente alargadores del intervalo QT. Se consideró alargado un QTc superior a 450 msg. Se realizaron niveles cuantitativos de benzoilecgonina. Se utilizó un grupo control de no consumidores de cocaína y se determinaron las diferencias entre los dos grupos.

Resultados: Se recogieron 44 casos y 18 controles. El QTc estaba más alargado en los consumidores (445,7 vs 411,1 msec; $p < 0,001$). El porcentaje de QTc patológicamente alargados fue superior en los consumidores (59,1% vs 16,7%; $p = 0,002$). No se encontró correlación entre los niveles de benzoilecgonina y la duración del QTc. Nueve pacientes estaban en tratamiento con fármacos con posibilidad de alterar el QT. No se encontraron diferencias entre el QTc de estos casos y el de los que no tomaban dichos fármacos, así como tampoco en el porcentaje de QTc patológicos.

Conclusiones: El consumo de cocaína produce alargamiento del QTc, así como mayor porcentaje de QTc patológicamente largos. Estas diferencias no se ven influenciadas por la toma de fármacos alargadores del QT. No se ha encontrado correlación entre los niveles de benzoilecgonina y la duración del QT. [Emergencias 2012;24:289-291]

Palabras clave: Cocaína. QTc. Benzoilecgonina.

Introducción

El consumo de cocaína fue en aumento hasta el año 2005^{1,2}. A partir de entonces su consumo inició un descenso entre los estudiantes de 14-18 años y se estabilizó entre la población de 15-64 años³. Es la droga ilegal que genera mayor volumen de problemas³, ya que representa entre el 28,6 y el 66% del total de consultas urgentes por sustancias de abuso^{4,5}. Su consumo es más frecuente en varones⁵ y es independiente del origen de la población atendida⁶. Las complicaciones cardiovasculares derivadas de su consumo son conocidas⁷, pero no se conoce si existe correlación entre las manifestaciones electrocardiográficas y los niveles de metabolitos de cocaína.

El objetivo de este estudio es determinar el alargamiento del intervalo QTc en el ECG que produce el consumo de cocaína, compararlo con un grupo de voluntarios no consumidores, determinar si el consumo de fármacos potencialmente alargadores del intervalo QT influye en el alargamiento del QTc y determinar si éste se correlaciona con los niveles de benzoilecgonina.

Método

Estudio de los pacientes que consultaron en urgencias por problemas relacionados con el consumo de cocaína durante el año 2009. Se consideró que había existido consumo cuando se demostró un test cualitativo positivo en la orina determinado por cromatografía de capa fina (punto de corte referido a benzoilecgonina a 300 ng/ml) o por el reconocimiento del consumo. Se recogió la edad, el sexo, el consumo de fármacos potencialmente alargadores del intervalo QT⁸, y una muestra de orina y 5 ml de sangre para la determinación de benzoilecgonina. Se realizó un ECG tras la recogida de muestras. El intervalo QT se midió de forma manual. Se ajustó a la frecuencia cardiaca para obtener el QTc mediante la fórmula de Bazett. Se consideró alargado un QTc superior a 450 msg. La determinación de benzoilecgonina en plasma y orina se realizó mediante un analizador (sistema Viva de Siemens). La prueba para metabolitos de la cocaína Emit[®] II Plus es un inmunoensayo enzimático

homogéneo con un punto de corte de 150 ng/mL [nivel de punto de corte de prueba confirmatoria SAMHSA (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration*)].

Se recogió un grupo control de voluntarios sanos, reclutados entre los trabajadores del hospital, apareados por edad y sexo con los casos, que afirmaban no haber consumido nunca cocaína, a los que se les realizó un ECG en condiciones basales.

Se realizaron comparaciones del intervalo QTc entre los grupos y se analizó si el consumo de otros fármacos potencialmente alargadores del QT influían en esta medida. Se analizó si existía correlación entre los niveles de benzoilecgonina y la medición del QTc. Se utilizó el programa SPSS vs 15. Se realizó una t de Student para la comparación de medias, y una ji al cuadrado con la corrección de Fisher en caso necesario para la comparación de proporciones. Se utilizó la prueba de Spearman para determinar correlaciones.

Resultados

Se recogió 44 pacientes (34 positivos en el test cualitativo y 10 por reconocimiento del consumo) y 18 controles. La edad media fue de 33,7 (9,6) vs 32,9 (7,8) años. El 72,7% de los consumidores eran varones, frente al 61,1% de los controles. La sintomatología que presentaban los pacientes consumidores se expone en la Tabla 1.

Quince (34,1%) habían asociado alcohol, 10 (22,7) heroína, 2 (4,5%) benzodiazepinas, 2 (4,5%) MDMA (derivados anfetamínicos) y 2 (4,5%) GHB (éxtasis líquido). La media de estancia en urgencias fue de 13,82 (11,2) horas y requirieron observación durante más de 6 horas 31 pacientes (70,45%).

La frecuencia cardiaca y el intervalo QTc estaban más alargados en los consumidores [89,8 (22,3) vs 72,2 (14,7) latidos por minuto; $p = 0,001$; y 445,7 vs 411,1 mseg; $p < 0,001$]. El porcentaje de QTc pa-

tológicamente alargados fue superior en los consumidores (59,1% vs 16,7%; $p = 0,002$). No hubo diferencias en los intervalos PR y RR ni en la duración del QRS. Todos estaban en ritmo sinusal. Se observó un bloqueo anterosuperior en 4 pacientes y 1 control. Existían ondas T negativas en 5 casos por ningún control y T picudas en 3 casos y 2 controles. Ningún paciente presentó arritmias graves ni muerte súbita. Un consumidor fue diagnosticado de SCA-CEST y dos de probable vasoespasm coronario.

En cuanto a los parámetros analíticos más relevantes para la génesis de arritmias, los valores de sodio (Na) y potasio (K) en plasma se encontraron siempre dentro de los rangos de referencia [141 (3,6) meq/l y 4,1 (0,4) meq/l]. Las medias de pH y bicarbonato eran también normales [7,37 (0,08) y 25,89 (3,7) meq/l] y sólo un paciente presentaba acidosis metabólica.

Nueve pacientes que habían consumido cocaína estaban en tratamiento con fármacos con posibilidad de alterar el intervalo QT^{8,9} (Tabla 2). No hubo diferencias en el QTc medio en función de este factor [446,8 (27,6) vs 445,3 (42,2) mseg], así como tampoco en el porcentaje de QTc patológicos (55,5% vs 60%). Restringiendo el análisis a los pacientes que tomaban fármacos con capacidad reconocida de alterar el QT⁸, y no sólo basándose en su potencialidad (tres metadonas), tampoco existían diferencias.

No existía correlación entre los niveles de benzoilecgonina en plasma ni orina con la duración del QTc (datos no mostrados).

Discusión

Estos resultados muestran que el consumo de cocaína prolonga el intervalo QTc, con independencia del consumo de otros fármacos potencialmente alargadores del QT. No obstante, los niveles de benzoilecgonina no se correlacionaron con la duración del QTc. El consumo de cocaína se asocia a múltiples alteraciones cardiovasculares, que pueden acarrear

Tabla 1. Sintomatología de los pacientes que consultaron por problemas relacionados con el consumo de cocaína

	Sintomatología n (%)
Dolor torácico	9 (20)
Palpitaciones	4 (9)
Disnea	4 (9)
Crisis comiciales	4 (9)
Síntomas gastrointestinales	3 (7)
Ansiedad	8 (18)
Agitación psicomotriz	10 (23)
Disminución de conciencia	16 (36)
Otros*	4 (9)

*Un caso de inestabilidad cefálica, uno de ataxia y pérdida del tono muscular, uno de cefalea y uno dolor en extremidad superior izquierda.

Tabla 2. Fármacos potencialmente alargadores del intervalo QT que tomaban los 9 pacientes que consultaron por síntomas relacionados con el consumo de cocaína

	Fármaco 1	Fármaco 2
Paciente 1	Olanzapina	
Paciente 2	Metadona	
Paciente 3	Olanzapina	
Paciente 4	Lopinavir	Ritonavir
Paciente 5	Olanzapina	Quetiapina
Paciente 6	Paroxetina	
Paciente 7	Tietilperazina	
Paciente 8	Metadona	
Paciente 9	Metadona	

muerte súbita⁷. Las arritmias se producen por un efecto de bloqueo sobre los canales del Na¹⁰ y por un incremento de catecolaminas circulantes, lo que produce taquicardia e incrementa el bloqueo de los canales de Na¹⁸. Tampoco puede descartarse el bloqueo de los canales de K como generador de arritmias¹¹.

La administración endovenosa de cocaína produce una variación del QT dosis-dependiente¹². La importancia de la medición del QTc estriba en la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar arritmias malignas, y en que es uno de los primeros signos de isquemia miocárdica¹³. Un metabolito de la cocaína es la benzoilecgonina, la cual puede determinarse en sangre a los 5-15 minutos y en orina a los 20 minutos de su consumo¹⁴.

En este estudio se confirmó un alargamiento del QTc, pero no se registraron arritmias ventriculares ni ningún caso de muerte súbita. La no producción de arritmias podría ser porque éstas se ven favorecidas por la acidosis¹⁰, presente sólo en un paciente. No obstante, el equilibrio ácido-base podría ser útil para la toma de decisiones. Además, el alargamiento del QTc es independiente del consumo de otros fármacos. En el análisis se incluyó también un paciente que estaba en tratamiento con inhibidores de la proteasa, a pesar de la controversia existente en su efecto sobre el QT¹⁵.

Las limitaciones del presente estudio son el caso número de pacientes, el haberse realizado en un solo centro y el uso de otras drogas potencialmente alargadoras del QTc, si bien el subanálisis de este subgrupo no mostró diferencias con los que sólo consumieron cocaína.

Bibliografía

- Suelves JM, Brugal MT, Caylà JA, Torralba LI. Cambio en los problemas de salud provocados por la cocaína en Catalunya. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:581-3.
- Plan Nacional Sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. (Consultado 21 Enero 2010). Disponible en: www.pnsd.es/novedades/pdf/ProgramaActuacionCocaina.pdf
- Plan Nacional Sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. (Consultado 25 Octubre 2011). Disponible en: www.pnsd.msc/Categoria2/observa/pdf/oed-2009.pdf
- Galicia M, Nogué S, Sanjurjo E, Miró O. Evolución de las consultas urgentes relacionadas con el consumo de cocaína durante el periodo 2002-2007. *Emergencias*. 2008;20:385-90.
- Clemente C, Aguirre A, Echarte JL, Puente I, Iglesias ML, Supervía A. Diferencias entre hombres y mujeres en las características de las intoxicaciones. *Emergencias*. 2010;22:435-40.
- Clemente C, Echarte JL, Aguirre A, Puente I, Iglesias ML, Supervía A. Diferencias en las intoxicaciones de los españoles y los extranjeros atendidas en Urgencias. *Emergencias*. 2011;23:271-5.
- Mouhaffel AH, Madu EC, Satmary WA, Kosinski DJ. Cardiovascular complications of cocaine. *Chest*. 1995;107:1426-34.
- Arizona Cert. Center for education and research on therapeutics. QT drug lists by risk groups drugs that prolong the QT interval and/or induce torsades de pointes ventricular arrhythmia. (Consultado 21 Noviembre 2011). Disponible en: www.azcert.org/medical-pros/drug-list/list-01.cfm
- Crouch MA, Limon L, Cassano AT. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. *Pharmacotherapy*. 2003;23:881-908.
- Wood DM, Dargan PI, Hoffman RS. Management of cocaine-induced cardiac arrhythmias due to cardiac ion channel dysfunction. *Clin Toxicol*. 2009;47:14-23.
- Hoffman RS. Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:448-57.
- Freire Castroseiros E, Penas Lado M, Castro Beiras A. Patología del corazón de origen extracardíaco (VIII) cocaína y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:396-401.
- Haigney MCP, Alam S, Tebo S, Marhefka G. Intravenous Cocaine and QT Variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:610-6.
- Kolbrich E, Barnes A, Gorelick DA, Boyd SJ, Cone EJ, Huestis MA. Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration. *J Anal Toxicol*. 2006;30:501-10.
- Demarie D, Giovannab M, Imazio M, Cappa C, Ferro S, Compostino R, et al. Cardiovascular-associated disease in an addicted population: an observation study. *J Cardiol Med*. 2011;12:51-4.
- Mukesh S, Rohit A, Evyan J. HIV protease inhibitors induced prolongation of the QT interval: electrophysiology and clinical implications. *Am J Ther*. 2010;17:e193-e201.

QTc prolongation in patients with symptoms of cocaine use

Supervía A, Clemente C, Aguirre A, Marín M, Puente I, Echarte JL

Objetivo: To assess the presence of QTc prolongation in emergency department patients with symptoms of cocaine intoxication and to determine whether QTc prolongation correlated with benzoylecgonine level.

Methods: The records of all patients coming to the emergency department with symptoms of cocaine intoxication in 2009 were reviewed to collect data on age, sex, and use of drugs that could cause QTc prolongation. A QTc interval longer than 450 milliseconds was considered prolonged. Benzoylecgonine levels were also recorded. A group of nonusers of cocaine were used as controls.

Results: Data for 44 cases and 18 controls were included. The QTc interval was prolonged in cocaine users (445.7 milliseconds vs 411.1 milliseconds in nonusers; $P < .001$). A higher percentage of cases had QTc prolongation (59.1% vs 16.7% of the controls; $P = .002$). Benzoylecgonine level and QTc duration were not correlated. Nine patients were in treatment with drugs that could cause QT interval changes. However, QTc duration did not differ between these patients and others who were not taking those drugs; nor were the percentages of QTc interval disturbances different between these 2 patient groups.

Conclusions: Cocaine use causes QTc prolongation and is associated with more observations of pathologically prolonged intervals. The differences are not influenced by medications that also prolong the QT interval. Benzoylecgonine level and QTc duration are not correlated. [*Emergencias* 2012;24:289-291]

Key words: Cocaine. QTc interval. Benzoylecgonine.