

Aritmie associate a uso di cocaina

RIASSUNTO

Nel mondo la cocaina rappresenta lo stupefacente maggiormente utilizzato, dopo la marijuana. La cocaina può indurre aritmie quali tachicardie sopraventricolari, ventricolari, torsione di punta ed è stata messa in relazione alla morte improvvisa. L'effetto proaritmico è dovuto al blocco dei canali del sodio e del potassio, che in soggetti predisposti si associa al quadro elettrocardiografico tipo Brugada, alla inibizione del "neuronal uptake" della dopamina e della serotonina, e alla capacità di indurre ischemia cardiaca. Il sintomo maggiormente lamentato è il dolore toracico; il prolungamento dell'intervallo QT è l'alterazione ecgrafica più frequentemente osservata. Nei consumatori abituali è possibile il riscontro di cardiopatia dilatativa o ipertrofica e le aritmie possono rappresentare la conseguenza di alterazioni strutturali miocardiche. L'assunzione contemporanea con alcol o tabacco aumenta il rischio di ischemia cardiaca e di aritmie. I soggetti che si presentano al pronto soccorso con dolore toracico in associazione a uso di cocaina sono a maggior rischio aritmico.

Parole chiave: cocaina, aritmie, tachicardia ventricolare, morte improvvisa

SUMMARY

Cocaine is the most commonly used illicit drug in the world, after marijuana. Cocaine may cause arrhythmias such as supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, torsade de point, likely, the use of cocaine is associated with an increased incidence of sudden death.

Cocaine blocks sodium and potassium channels (Brugada pattern) and the neuronal uptake of catecholamines, beside inducing myocardial ischemia. Chest pain is the most common symptom and the long QT interval is frequent ECG abnormality. The long-term use of cocaine appears to be associated with a dilated or hypertrophic cardiomyopathy that may cause arrhythmias. The association of cocaine with alcohol and/or tobacco facilitated myocardial ischemia and the arrhythmic risk. Patients asking assistance at the emergence department for chest pain after cocaine use are frequently affected by arrhythmias.

Key words: cocaine, arrhythmias, ventricular tachycardia, sudden death

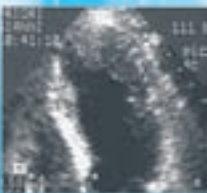
Introduzione

La cocaina si ottiene dalle foglie della coca (*Erythroxylum coca*), pianta originaria del Sud America, principalmente in Perù e Bolivia. La masticazione è il metodo originale di consumazione e consiste nel succhiare lentamente le foglie di coca. Produce effetti lievi ma prolungati (percentuale di principio attivo: 1%); è molto usata in Sud America con questa modalità di assunzione. Il consumo nel mondo occidentale avviene invece attraverso:

- freebase: si intende la forma "base" della cocaina cloridrato, ovvero la trasformazione della cocaina in sali (solubile in acqua) nell'alcaloide base, assunta per via nasale;
- crack: si ottiene mischiando le dovute dosi di cocaina cloridrato e una base (ammoniaca o bicarbonato di sodio), assunta attraverso il fumo;
- diluizione della cocaina in acqua sterile per assunzione endovenosa;
- ultimamente si sta diffondendo tra i giovani l'assunzione di questa sostanza per via orale, tramite l'ingestione di un succo composto da cocaina, acqua e bicarbonato di sodio.

Epidemiologia

La cocaina è la seconda sostanza stupefacente più utilizzata nel mondo dopo la marijuana.¹ Nel 2003 circa 35 milioni di americani di età ≥ 12 anni hanno ammesso di aver utilizzato la cocaina almeno una volta nella vita.² In Italia circa lo 0,3% della popolazione si dichiara consumatore abituale. Analizzando i dati offerti dalla relazione annuale al Parlamento sulle tossicodipendenze del 2005, relativi a una popolazione studentesca di età compresa fra 15 e 19 anni, si rileva che con il progredire dell'età aumenta progressivamente l'uso di tale stupefacente, con un netta prevalenza nel sesso maschile: circa l'8% di maschi a fronte del 4% di femmine all'età di 19 anni. È inoltre dimostrato che tali consumatori di cocaina non hanno, nella maggior parte dei casi, per-



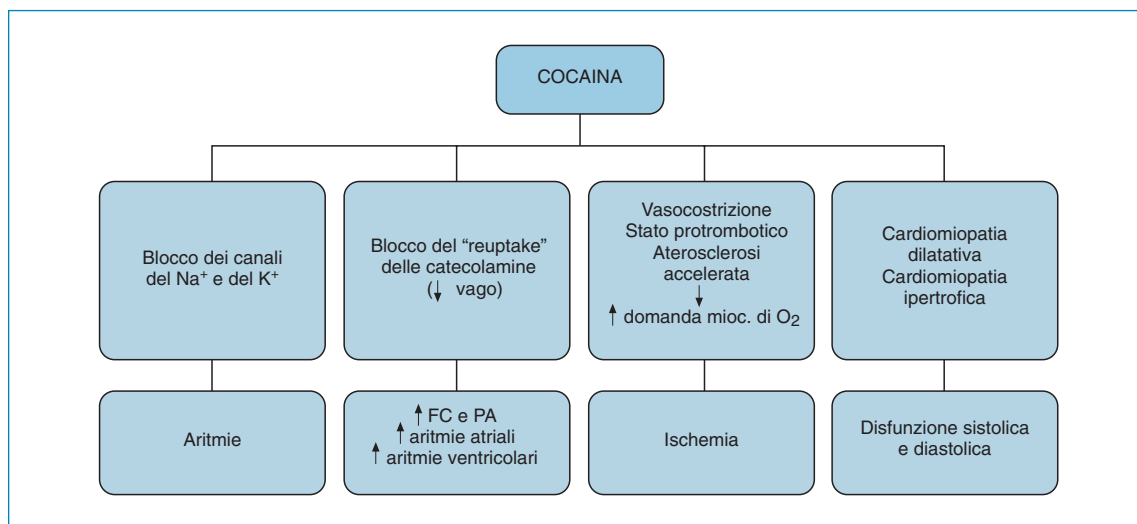


Figura 1

Meccanismi attraverso cui l'intossicazione da cocaina può indurre aritmia o altre alterazioni, a loro volta responsabili di aritmia.

cezione del rischio cui vanno incontro nell'usare la droga e che il solo elemento protettivo nei riguardi dell'esposizione all'uso di cocaina appare la performance scolastica dello studente, indipendentemente dal reddito e dal grado di scolarizzazione dei genitori. Il consumo totale di cocaina in questa popolazione di giovani studenti italiani è in linea con i dati del consumo mondiale: lo 0,3% circa si dichiara consumatore abituale, mentre oltre il 5% ammette un consumo occasionale.³ Non si dispone, per ovvi motivi, di dati epidemiologici sull'incidenza di aritmie secondarie all'uso di cocaina nella popolazione generale. I pochi dati offerti dalla letteratura fanno riferimento soprattutto alla popolazione accedente al pronto soccorso per intossicazione da cocaina. Essa è costituita in prevalenza da giovani (18-44 anni), maschi e neri. Il sintomo più frequente (40%) è il dolore toracico.⁴

In uno studio, 45 pazienti ospedalizzati per intossicazione da cocaina furono divisi in due gruppi in base alla presenza o meno del dolore toracico. Alterazioni elettrocardiografiche, tipo allungamento del QT e del QTc o onde U prominenti, furono riscontrate in entrambi i gruppi, ma gli eventi aritmici ventricolari che richiedevano il DC shock si verificarono solo in tre pazienti, tutti appartenenti al gruppo con dolore toracico.⁵

Fisiopatologia delle aritmie

Il meccanismo d'azione della cocaina è stato studiato sia utilizzando numerosi modelli animali sia su cellule isolate (umane e animali).

Sono stati identificati più meccanismi aritmogeni legati all'assunzione di cocaina⁶⁻⁸ (Fig. 1):

- effetto anestetico locale con blocco dei canali del sodio e del potassio;
- effetto simpaticomimetico con stimolazione dei recettori alfa e beta;
- aumento del calcio intracellulare (aritmie da post depolarizzazione);
- ischemia o riperfusione miocardica;
- effetto vagolitico.

Il blocco dei canali del sodio e del potassio induce un effetto proaritmico simile a quello secondario a dosi tossiche di farmaci antiaritmici di classe I. In uno studio condotto sia su cellule isolate di atrio umano che su modello animale (ratto) l'esposizione a 10 µm di cocaina produceva un prolungamento della durata del potenziale d'azione e conseguentemente del periodo refrattario. Tali effetti erano paragonabili a una esposizione a dose terapeutica di chinidina. Se le stesse cellule venivano esposte a dosi molto più elevate (quintuplicate) di cocaina si poteva notare

una incostante alterazione del QT e del QTc che può essere responsabile di torsione di punta.⁷ Tale aritmia è quindi in dose dipendente, ma appare necessaria anche una certa predisposizione individuale.

Nei soggetti che consumano sporadicamente o del tutto occasionalmente cocaina la presentazione di eventi aritmici appare fundamentalmente legata al blocco dei canali del sodio e al reuptake delle catecolamine e la varietà di presentazione dei quadri clinici dipende fundamentalmente dalla dose assunta e dalla predisposizione individuale.

In studi condotti su modello animale è stato osservato che un consumo superiore a 5 mg/kg espone a un esordio più precoce delle aritmie e a una maggior complessità delle stesse, mentre dosaggi inferiori a 2 mg/kg sembrano associarsi a quadri aritmici più blandi.⁶ Considerando che la singola dose abitualmente consumata è circa 150-200 mg, si può dedurre che l'esposizione è per lo più a livelli intermedi di rischio. Tuttavia alcuni soggetti consumano nell'arco di poche ore più dosi di cocaina, aumentando quindi sensibilmente il rischio per un effetto di sommazione. L'effetto principale consiste nell'allungamento degli intervalli PR, QRS, QT e QTc.^{6,9}

L'effetto aritmogeno della cocaina non sembra dipendere dalla modalità d'assunzione, che influenza solamente il tempo di presentazione dei sintomi: 30 minuti se assunta per via endovenosa, 90 minuti se assunta per via nasale, 135 minuti se fumata (crack).

Il blocco presinaptico delle catecolamine produce un eccessivo accumulo delle stesse a livello post-sinaptico con conseguente potente effetto simpaticomimetico che si traduce nell'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Nei consumatori abituali, oltre ai meccanismi sopra riportati, si associano quadri clinici e aritmici che rappresentano la conseguenza dell'esposizione ripetuta. Innanzitutto, tali soggetti vanno incontro a una aterosclerosi accelerata, a uno stato protrombotico e a una particolare suscettibilità a sviluppare vasocostrizione coronarica.^{10,11} L'insieme di tali condizioni espone tali soggetti a un più elevato rischio di complicanza ische-

mica per una alterazione fra la domanda e l'offerta d'ossigeno a livello miocardico che può arrivare sino alla sindrome coronarica acuta, con eventuali complicanze aritmiche. Inoltre, i consumatori abituali di cocaina vanno più facilmente incontro a patologie cellulari (necrosi a bande, vacuolizzazione sarcoplasmatica, miocarditi focali, apoptosi miocitica) responsabili di cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica con aritmie secondarie. È stata segnalata anche la sindrome di Tako Tsubo in soggetti con intossicazione da cocaina.²

Alterazioni dell'elettrocardiogramma

Nei soggetti che afferiscono al pronto soccorso per intossicazione da cocaina e dolore toracico sono frequenti le alterazioni nell'ECG standard (56%-84%). Esse consistono in quadri di ripolarizzazione precoce, ipertrofia ventricolare sinistra, allungamento degli intervalli PR, QRS, QT e alterazioni del tratto ST. Nello studio COCPHA è emerso che l'ECG possiede una scarsa sensibilità (36%) ma una specificità piuttosto alta (89,9%), prevalentemente per l'alta predittività negativa (95,8%).¹³ Una menzione particolare merita la segnalazione del pattern elettrocardiografico tipico della sindrome di Brugada in soggetti che si presentano al pronto soccorso per dolore toracico in associazione a intossicazione da cocaina. Tale fenomeno appare in rapporto al blocco dei canali del sodio, capace di slantizzare il pattern elettrocardiografico similmente a quando si sottopone un paziente al test con flecainide o ajmalina.¹²

Marker di citonecrosi miocardica

La cocaina può indurre una severa rhabdmiolisi e pertanto il dosaggio della troponina I appare più specifico di quello del CPK ed è quindi da preferire nei soggetti che presentano dolore toracico in associazione a intossicazione da cocaina.

Quadri clinici

L'emivita della cocaina varia da 30 minuti a 90 minuti, viene metabolizzata nel plasma e i metabolici idrosolubili hanno una emivita variabile tra 3,5 e 6 ore; viene escreta nelle urine e i metabolici possono essere dosati nelle urine e nel plasma fino a 24 a 36 ore dopo l'assunzione.

Le aritmie atriali e ventricolari associate a intossicazione da cocaina sono prevalentemente legate alla sindrome coronarica acuta che può sfociare nell'infarto miocardico acuto (0,7%-6%). È tuttavia possibile l'associazione con la sindrome del QT lungo, la sindrome di Brugada, la sindrome di Tako Tsubo, le endocarditi (specie se viene assunta per via endovenosa). Nei pazienti con dolore toracico deve essere considerata anche la possibilità di una dissezione aortica.^{2,4,12}

L'allungamento del QT appare il meccanismo principalmente responsabile della morte improvvisa in assenza di cardiopatia organica.¹⁴

Nei consumatori abituali di cocaina, a causa dell'esposizione prolungata e ripetuta agli effetti tossici della droga, è possibile riscontrare una cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica con quadri aritmici che sono quindi per lo più legati all'alterazione strutturale conseguente al danno cellulare e/o al deficit di funzione sistolica e/o diastolica del ventricolo sinistro.²

Particolare menzione merita la segnalazione di un possibile aumento della soglia di defibrillazione negli assuntori abituali di cocaina, affetti da cardiomiopatia e candidati all'impianto di ICD.¹⁵

Sulle aritmie sopraventricolari sono disponibili soltanto osservazioni su sportivi nei quali è stata nota la presenza di tachicardie parossistiche sopraventricolari, aritmia caotica atriale e fibrillazione atriale. Il meccanismo ipotizzato è l'effetto di sommazione sulla stimolazione simpatica prodotta dalla associazione cocaina-attività sportiva.¹⁶

Poli Drugs Abuse

L'utilizzo di cocaina in associazione ad altre droghe, soprattutto tabacco e alcol, è considerato fre-

quente. Tale associazione è considerata a più alto rischio di complicanze in quanto si somma l'effetto simpaticomimetico della cocaina e del tabacco. L'associazione con l'alcol è ritenuta estremamente dannosa in quanto comporta la formazione di una metabolica particolarmente efficace nel bloccare il reuptake delle catecolamine, il cocaeilene, che rimane in circolo per un tempo sensibilmente maggiore rispetto alla cocaina assunta isolatamente.^{2,4}

Trattamento delle aritmie

Il tempo di presentazione della aritmia in relazione all'assunzione della cocaina ha valenza clinica: se questa si presenta precocemente è più probabilmente legata all'effetto proaritmico del blocco dei canali del sodio e del potassio e all'aumento del calcio intracellulare. Se invece l'aritmia si presenta diverse ore dopo l'assunzione della droga, è più probabile che sia espressione di una complicanza dell'ischemia miocardica causata dalla cocaina stessa. Tale conoscenza può essere d'aiuto nella scelta del trattamento antiaritmico; nel primo caso appare indicato il bicarbonato di sodio (similmente al trattamento delle aritmie secondarie a dosi tossiche di antiaritmici di classe I), mentre nel secondo caso è indicata la terapia anti-ischemica. A tale proposito, occorre fare riferimento alle linee guida della AHA per la gestione del paziente con dolore toracico in associazione a intossicazione di cocaina;⁴ si evince che il trattamento con antiaggreganti piastrinici, benzodiazepine e nitrati è nella maggior parte dei casi efficace nel controllare il quadro clinico e nella regressione delle alterazioni elettrocardiografiche.

Per il trattamento della ipertensione arteriosa refrattaria che può associarsi a tale situazione viene consigliato l'utilizzo del nitroprussiato o della fentolamina. Viene invece sconsigliato l'uso dei beta bloccanti quanto meno nella fase acuta (peggiorano il vasospasmo coronarico indotto dalla cocaina).

Rimane incerto il ruolo dei calcio antagonisti, anche se è stato segnalato un potenziale effetto protet-

tivo della nitrendipina e del verapamil endovena.⁴ Il paziente andrebbe comunque avviato a uno studio coronarografico urgente finalizzato a una rivascularizzazione precoce mediante angioplastica coronarica. Il ruolo del trombolitico è limitato a quei casi con persistenza del quadro clinico ed elettrocardiografico, nonostante l'opportuna terapia medica e nell'impossibilità di eseguire un'angiografia coronarica.⁴

Appare ragionevole utilizzare la lidocaina nelle tachiaritmie ventricolari persistenti e ricorrenti; anche in questa situazione clinica sono sconsigliati i beta bloccanti.

Non sono disponibili dati sull'efficacia dell'amiodarone nelle aritmie associate a intossicazione di cocaina.

Conclusioni

Gli assuntori di cocaina riferiscono spesso cardiopalmo ma non è semplice definire la natura. Non conosciamo al momento l'incidenza di aritmie secondarie all'uso di cocaina nella popolazione generale; sappiamo che in presenza di dolore toracico le aritmie sono più frequenti se il paziente assume cocaina. La prevalenza della morte improvvisa appare più alta nei consumatori di cocaina, ma non disponiamo di dati precisi; ciò appare in rapporto a un allungamento del QT che facilita la comparsa di torsioni di punta. Anche le aritmie sopraventricolari sembrano più frequenti negli sportivi che assumono cocaina verosimilmente per un effetto di sommazione sull'attività del sistema simpatico. In chi abusa di cocaina le aritmie possono essere secondarie anche alle alterazioni strutturali indotte dalla sostanza stessa, in particolare la miocardiopatia dilatativa. Per quanto riguarda la gestione di tali aritmie a livello ospedaliero, se si presentano nel contesto di una sindrome coronarica acuta vanno gestite secondo i protocolli abituali, evitando tuttavia i beta bloccanti. Se le tachiaritmie compaiono precocemente dopo l'assunzione della sostanza il bicarbonato di sodio appare il trattamento di scelta.

Bibliografia

1. World Drug report 2005.
2. Afonso L, Tamam M, Deepak T. Crack whips the heart: a review of the cardiovascular toxicity of cocaine. *Am J Cardiol* 2007;100:1040-3.
3. Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze 2005.
4. McCord J, Jneid H, Judd E et al. Management of cocaine associated chest pain and myocardial Infarction. *Circulation* 2008;117:1897-1907.
5. Gamouras GA, Monir G, Plunkitt K et al. Repolarization abnormalities and ventricular arrhythmias. *Am J Med Sci* 2000;320:9-12.
6. Chakko S. Arrhythmias associated with cocaine abuse. *Cardiac Electrophysiology Review* 2000;6:168-169.
7. Kimura S, Bassett AL, Xi H, Myerburg RJ. Early afterdepolarizations and triggered activity induced by cocaine. A possible mechanism of cocaine arrhythmogenesis. *Circulation* 1992;85:2227-2235.
8. Ohuoha DC, Schindler CW, Rothman RB. Serotonin-4 receptor antagonists reverse cocaine-induced cardiac arrhythmia. *Life Sci* 1998;63:1673-1678.
9. George A. Cocaine abuse: repolarization abnormalities and ventricular arrhythmias. *Am J Med Scien* 2000;320:9-12.
10. Moliteno DJ, Lange RA, Gerard RD et al. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Am J Med* 1994;96:492-496.
11. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW et al. Cocaine induced coronary artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-1562.
12. Daga B, Minano A, De La Puerta I et al. Electrocardiographic findings typical of Brugada syndrome unmasked by cocaine consumption. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1355-1357.
13. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine associated chest pain study group. *Acad Emerg Med* 1994;1:330-339.
14. Myerburg RJ. Sudden cardiac death in persons with normal (or near normal) hearts. *Am J Cardiol* 1997;79:3A-9A.
15. Chen J, Naseem RH, Obel O et al. Habitual cocaine use is associated with high defibrillation threshold during ICD implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:772-775.
16. Kloner AR. Illicit drug use in the athlete as a contributor to cardiac events. In Estes NAM, Salem DN, Wang PJ (eds). *Sudden Cardiac Death in the Athlete*. Armonk (NY), Futura Publishing Co. Inc. 1998:441-451.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Mario Pedaci
U.O. di Cardiologia
Ospedale Civile
Via Vicini, 2
44042 Cento (FE)
Tel.: 0516838292
Fax: 0516838119
E-mail: m.pedaci@ausl.fe.it