

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y  
BIOQUÍMICAS  
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE  
DIAGNÓSTICO E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
“SELADIS”**



**DETERMINACIÓN DE DROGAS DE ABUSO: COCAÍNA Y  
CANNABINOIDES, COMO BIOINDICADORES DE  
CONSUMO RECIENTE, OCASIONAL Y HABITUAL EN  
MUESTRAS BIOLÓGICAS POR CROMATOGRFIA DE  
GASES-FID, EN POBLACION CAUTIVA DEL PENAL DE  
SAN PEDRO, LA PAZ 2011.**

Tesis de Especialidad para la obtención del Grado de Especialidad

**POR: Lic. CARLA TESSIA PAYE LARICO**

**TUTOR: Dra. Mercedes Morales Vaca MSc.  
Dra. Gloria Paco Salazar MSc.  
Dr. Arturo Mallea Angles**

**LA PAZ - BOLIVIA  
Julio 2012**

**Dedicado con mucho amor a  
mi bebé Sebastián Francis  
porque ilumina cada día de  
mi vida con su sonrisa.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al Señor Jesús, por guiar mi camino, por tenerme siempre de su mano y por ayudarme a alcanzar este objetivo.

A mis padres Claudina y Silverio, y a Cecilia mi hermana por el cariño, paciencia y apoyo incondicional que me brindan cada día.

A mis asesoras Dra. Mercedes Morales, Dra. Gloria Paco y Dr. Arturo Mallea por haberme guiado, por compartir sus conocimientos, por la dedicación, por el cariño y por su invaluable amistad.

A Romy por ser mi ángel, por estar a mi lado en todo momento, por darme su amistad, cariño y apoyo incondicional, gracias.

Al Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, al Dr. Pablo Irahola, a Iván, Zenny, Roxana y Gaby por darme su colaboración desinteresada en la realización del presente trabajo.

A mis amigas Paula, Rubén, Pamela, Nelly y Mónica por toda la ayuda otorgada, por el apoyo que de corazón me brindaron, sin ellas no habría alcanzado mi meta.

Un agradecimiento muy especial al instituto SELADIS por haberme acogido durante la especialidad.

A los docentes, compañeras y amigas del instituto SELADIS por compartir algo más que su amistad.

Y a todas las personas que de alguna manera me colaboraron e hicieron posible la elaboración y culminación del presente trabajo.

Muchas gracias!!

## TABLA DE CONTENIDO

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>3</b>
<b>III.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>5</b>
<b>IV.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
	<b>A. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>6</b>
	<b>B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>6</b>
<b>V.</b>	<b>DISEÑO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
	<b>A. MARCO REFERENCIAL .....</b>	<b>7</b>
	<b>1. ANTECEDENTES .....</b>	<b>7</b>
	<b>B. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
	<b>1. CONCEPTO DE DROGAS .....</b>	<b>18</b>
	<b>2. CLASIFICACIÓN Y FARMACOLOGÍA .....</b>	<b>19</b>
	<b>3. ESTIMULANTES MAYORES.....</b>	<b>20</b>
	<b>a. COCAÍNA ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....</b>	<b>22</b>
	<b>b. FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA COCAÍNA.....</b>	<b>22</b>
	<b>c. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS.....</b>	<b>26</b>
	<b>d. FARMACOCINÉTICA DEL CONSUMO DE COCAÍNA.....</b>	<b>29</b>
	<b>e. INTOXICACIÓN POR COCAÍNA.....</b>	<b>32</b>
	<b>f. COMPLICACIONES PSICO-FÍSICAS ASOCIADAS AL CONSUMO DE COCAÍNA.....</b>	<b>33</b>
	<b>g. ANÁLISIS TOXICOLÓGICO.....</b>	<b>34</b>
	<b>h. TOMA DE MUESTRAS Y ALMACENAMIENTO.....</b>	<b>35</b>
	<b>4. ALUCINÓGENOS. CANNABINOIDES (MARIHUANA).....</b>	<b>37</b>
	<b>a. USO DE LOS CANNABINOIDES A TRAVÉS DE LA HISTORIA.....</b>	<b>37</b>
	<b>b. CANNABINOIDES: PROPIEDADES QUÍMICAS Y ASPECTOS METABÓLICOS .....</b>	<b>38</b>

c.	EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS CANNABINOIDES .....	41
d.	FARMACOCINÉTICA Y TOXICOLOGÍA DEL CANNABIS .....	41
e.	ANÁLISIS TOXICOLÓGICO DE LABORATORIO .....	49
f.	TOMA DE MUESTRA Y ALMACENAMIENTO .....	49
g.	ASPECTOS MÉDICO-LEGALES .....	52
h.	ASPECTOS LEGALES DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS ILÍCITAS: LEGISLACIÓN BOLIVIANA .....	53
<b>VI.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>55</b>
A.	MÉTODOS .....	55
B.	INMUNOENSAYO .....	55
1.	FUNDAMENTO DEL INMUNOENSAYO.....	55
2.	EQUIPOS E INSTRUMENTOS .....	56
3.	MATERIAL .....	56
4.	REACTIVOS.....	57
5.	PROCEDIMIENTO .....	57
6.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	58
C.	CROMATOGRAFÍA DE GASES .....	58
1.	FUNDAMENTO DE LA CROMATOGRAFÍA DE GASES.....	58
2.	EQUIPOS E INSTRUMENTOS .....	59
3.	MATERIAL .....	59
4.	REACTIVOS.....	59
5.	PROCEDIMIENTO .....	60
6.	CÁLCULOS .....	63
7.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	63
<b>VII.</b>	<b>DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>64</b>
A.	TIPO DE ESTUDIO .....	64
B.	POBLACIÓN ESTUDIADA .....	64
1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	64
2.	CRITERIOS DE EXCLUSION.....	65
3.	ASPECTOS ETICOS.....	65
C.	LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO .....	65
D.	TAMAÑO MUESTRAL .....	66
E.	TOMA DE MUESTRA.....	67

F. TIPO DE MUESTREO.....	69
<b>VIII. RESULTADOS.....</b>	<b>70</b>
<b>IX. DISCUSION.....</b>	<b>84</b>
<b>X. CONCLUSIONES.....</b>	<b>89</b>
<b>XI. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>90</b>
<b>XII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>91</b>
<b>XIII. ANEXOS .....</b>	<b>95</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla N ° 1: REPORTE DE CROMATOGRAMA .....</b>	<b>71</b>
<b>Tabla N ° 2: RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN DE COCAÍNA Y BENZOILECGONINA EN SANGRE POR CROMATOGRAFÍA DE GASES-FID (CG-FID) .....</b>	<b>74</b>
<b>Tabla N ° 3: RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN DE COCAÍNA Y BENZOILECGONINA EN ORINA POR (CG-FID).....</b>	<b>75</b>
<b>Tabla N ° 4: RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN: COCAÍNA Y BENZOILECGONINA EN CABELLOS POR (CG-FID) .....</b>	<b>76</b>
<b>Tabla N ° 5: RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN DE 11-HIDROXI-D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-OH) Y 11-NOR 9-CARBOXI- D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-COOH), EN SANGRE POR CG-FID .....</b>	<b>77</b>
<b>Tabla N ° 6: RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN DE 11-HIDROXI-D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-OH) Y 11-NOR 9-CARBOXI- D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-COOH) EN ORINA POR CG-FID .....</b>	<b>78</b>
<b>Tabla N ° 7: RESULTADOS DE LA CONCENTRACIÓN DE 11-NOR 9-CARBOXI- D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-COOH) Y 11-HIDROXI-D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-OH) EN CABELLOS POR CROMATOGRAFÍA DE GASES-FID .....</b>	<b>79</b>

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura N ° 1: HOJAS DE COCA</b> .....	<b>23</b>
<b>Figura N ° 2: CLORHIDRATO DE COCAINA</b> .....	<b>25</b>
<b>Figura N ° 3 y 4: FORMAS DE ADMINISTRACION DE LA COCAINA</b> .....	<b>25</b>
<b>Figura N ° 5: ESTRUCTURA QUIMICA DE LA COCAINA</b> .....	<b>27</b>
<b>Figura N ° 6: ESTRUCTURA DEL SISTEMA CEREBRAL DE RECOMPENSA</b> .....	<b>28</b>
<b>Figura N ° 7: MECANISMO DE ACCION DE LA COCAINA</b> .....	<b>29</b>
<b>Figura N ° 8: METABOLITOS DE LA COCAINA</b> .....	<b>31</b>
<b>Figura N ° 9: ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS CANABINOIDES</b> .....	<b>40</b>
<b>Figura N ° 10: NOMENCLATURA DE LOS CANABINOIDES</b> .....	<b>41</b>
<b>Figura N ° 11: METABOLITOS DE THC EN EL ORGANISMO</b> .....	<b>47</b>
<b>Figura N ° 12: ESTRUCTURA DEL GLUCORÓNIDO DEL THC-COOH</b> .....	<b>47</b>
<b>Figura N ° 13: INTERPRETACION DE RESULTADOS EN CASETE</b> .....	<b>58</b>

## INDICE DE GRAFICAS

<b>Grafica N ° 1: CROMATOGRAMA DE LA DETERMINACIÓN CUALI-CUANTITATIVA DE METABOLITOS DE COCAÍNA Y CANNABINOIDES.....</b>	<b>70</b>
<b>Grafica N ° 2: NUMERO DE MUESTRAS DE SANGRE, ORINA Y CABELLOS CON PRESENCIA DE METABOLITOS DE COCAÍNA Y BENZOILECGONINA POR GC-FID.....</b>	<b>72</b>
<b>Grafica N ° 3: NUMERO DE MUESTRAS DE SANGRE, ORINA Y CABELLOS CON PRESENCIA DE METABOLITOS DE THC-COOH Y THC-OH (CANNABINOIDES) POR GC-FID.....</b>	<b>73</b>
<b>Grafica N ° 4: PORCENTAJE DE CONSUMO RECIENTE, HABITUAL Y CRÓNICO DE COCAÍNA Y SU METABOLITO BENZOILECGONINA EN LA MUESTRA DE ESTUDIO .....</b>	<b>80</b>
<b>Grafica N ° 5: PORCENTAJE DE CONSUMO RECIENTE, HABITUAL Y CRÓNICO DE METABOLITOS DE MARIHUANA (THC-COOH Y THC-OH) EN LA MUESTRA DE ESTUDIO .....</b>	<b>81</b>
<b>Grafica N ° 6: DATOS DE CONSUMO DE COCAÍNA Y MARIHUANA DE ACUERDO A INFORMACION PROPORCIONADA POR LOS PACIENTES EN LOS CUESTIONARIOS LLENADOS.....</b>	<b>82</b>
<b>Grafica N ° 7: DATOS DE FORMA DE CONSUMO DE COCAÍNA Y MARIHUANA, MASTICADO DE COCA, Y TRATAMIENTO DE REHABILITACION .....</b>	<b>83</b>

## **RESUMEN**

El consumo de sustancias de abuso en la población boliviana actualmente sufrió un aumento preocupante. Esta situación se agrava más cuando sucede en instituciones de reclusión como el Penal de San Pedro de la ciudad de La Paz, siendo un lugar donde se espera que las personas reclusas, mejoren su comportamiento, y se rehabiliten socialmente, muchas veces sucede todo lo contrario y se hallan inmersos en un mundo de consumo de múltiples sustancias, principalmente cocaína y marihuana que son las más accesibles. El presente estudio se fundamenta en la investigación cuali-cuantitativa de los metabolitos de cocaína y marihuana (THC-COOH Y THC-OH) en muestras de sangre, orina y cabello de 18 pacientes masculinos que se hallan internos en el penal de San Pedro, y dos pacientes como controles negativos (estudiantes), para determinar consumo reciente, ocasional y habitual de estas sustancias utilizándose para ello, en el caso de las tres muestras, la técnica de Inmunoensayo en casete como método presuntivo estandarizando esta técnica para poder ser llevada a cabo en suero y en extractos metanólicos de cabellos; y la Cromatografía de Gases, integrada con detector de ionización de llama CG-FID, como técnica de confirmación para la ejecución de la investigación cuantitativa, empleando técnicas de extracción y lavado de cabellos con solventes orgánicos. Los resultados fueron positivos para las muestras de sangre, orina y cabellos en pacientes reclusos. Con el tiempo de retención y reporte del cromatograma proporcionado por la cromatografía de gases- FID, se corroboraron los resultados con los estándares de cocaína, benzoilecgonina, THC-COOH Y THC-OH. Se determinó que 70% de la muestra de estudio presenta consumo crónico a cocaína, 20% la consumen de manera habitual y 5% de manera ocasional, en el caso de la marihuana el consumo crónico es de 30%, 40% consumo habitual y 10% presenta consumo reciente.

**Palabras clave:** Cocaína, benzoilecgonina, THC-COOH y THC-OH, Cromatografía de gases-FID.

## **ABSTRACT**

The consumption of drugs in the Bolivian population now a day's suffered a worrying increase. This situation is further aggravated when it happens in closed institutions such as San Pedro's prison of La Paz city, a place where it is expected that detainees improve their behavior and be rehabilitated socially, however the opposite happens and they are immersed in a world of consumption of multiple substances, primarily cocaine and marijuana, which are more accessible. This study is based on qualitative and quantitative research of the metabolites of cocaine and marijuana (THC-COOH and THC-OH) in blood samples, urine and hair of 18 male patients who are inmates in San Pedro's, prison and two patients as negative controls (students) to determine recent use, occasional and usual of these substances, using for this matter, in the case of the three samples, the technique of immunoassay cassette as presumptive method standardizing this technique to be carried out in serum and methanol extracts of hair, and Gas Chromatography, integrated with flame ionization detector GC-FID, as a confirmation technique for the implementation of quantitative research, using techniques of extraction and washing of hair with organic solvents . The results were positive for blood samples, urine and hair in patients confined. With the retention time and the report of the chromatogram provided by GC-FID, the results were corroborated with the standards of cocaine, benzoylecgonine, THC-COOH and THC-OH. It was determined that 70% of the study sample has chronic cocaine use, 20% uses on a regular basis and 5% occasionally, 30% in the case of chronic marijuana consumption, 40% displays habitual consumption and 10% shows recent use.

**Keywords:** Cocaine, benzoylecgonine, THC-COOH and THC-OH, Gas chromatography.

## I. INTRODUCCION

Uno de los problemas de salud más críticos que han surgido a partir de la década de los 70, es sin lugar a dudas el uso y abuso de drogas. En este sentido, la situación en el mundo en general y en América Latina ha sido analizada desde diversas perspectivas y por diferentes instituciones, y todos han mostrado un mensaje urgente dirigido a la prevención del abuso de sustancias principalmente las ilícitas.

Se apela a la expresión drogas de abuso para referirse a aquellas que provienen del tráfico ilícito, la misma expresión designa a aquellas que son consumidas en busca de sus efectos psicoactivos. Los seres humanos han hecho uso y abuso de las sustancias que alteran los estados de ánimo, desde tiempos prehistóricos cuando probablemente, por casualidad se originaron las primeras bebidas alcohólicas por fermentación natural o cuando experimentaban sin saberlo alguna planta o arbusto con propiedades psicoactivas. (1)

En la actualidad las sustancias de mayor consumo son el tabaco y el alcohol; pese a que dicho consumo está ligado a la mayoría de causas de muerte y accidentes, son las únicas consideradas lícitas, en cambio el uso de las otras sustancias está estigmatizado en casi todas las culturas de la civilización contemporánea. (1)

Es en Estados Unidos donde son cinco las drogas que han de ser analizadas según dicha ley: marihuana, fenciclidina (PCP), anfetaminas, cocaína y heroína.

En los laboratorios bolivianos, se analizan las sustancias penalizadas denominadas sustancias controladas, y constituyen aquellas que circulan de modo ilegal frecuentemente en toda la nación: cocaína y marihuana, incluyendo las benzodiacepinas, entre otras drogas, sustancias químicas citadas en el Anexo de la Ley 1008. La ley 1008 dictada en 1988 – Ley del Régimen de la coca y sustancias controladas- contempla distinto trato penal por los delitos de fabricación, tráfico, consumo y tenencia para el consumo, administración, suministro, transporte y otros.(1)

Es por esto que para que la ley tenga aplicación debe sustentarse en datos analíticos, concretos y confiables para responder a las necesidades y demandas de la sociedad. Los

laboratorios de toxicología analítica deben ser capaces de detectar el mayor número de sustancias con métodos rápidos, sensibles y confiables, puesto que para determinar el tratamiento del drogadicto, el primer paso para su rehabilitación, es un diagnóstico correcto de su drogadicción. Los análisis de drogas de abuso y sus metabolitos se pueden realizar en diversas muestras biológicas. Las técnicas actuales para la detección de drogas, en sangre y en orina, tienen limitaciones: informan únicamente sobre la exposición a la sustancia por un corto período. Más recientemente se han empezado a utilizar el cabello como una matriz alternativa y complementaria a las anteriores para determinar la cronicidad del contacto, es decir, exposiciones más prolongadas (de varios meses e incluso años), para establecer la severidad de la drogadicción, es decir, distinguir entre consumo bajo, moderado o alto de drogas, estando sólo limitada por la longitud del mechón estudiado. En Bolivia actualmente la única entidad que realiza la determinación de metabolitos de drogas de abuso como la cocaína y la marihuana es el Instituto de Investigaciones Forenses de la Ciudad de La Paz.

Es esta problemática la que impulsa al laboratorio a desarrollar del presente trabajo de investigación acerca de la determinación de consumo de drogas de abuso en tres muestras diferentes, sangre orina y cabello para diferenciar consumo reciente, habitual y crónico, en personas consumidoras que se encuentran privados de libertad en el recinto penal de San Pedro de la ciudad de La Paz, para que de esta manera ellos se puedan beneficiar con un diagnóstico que apoye el resultado emitido por instancias públicas.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El consumo de drogas en todo el mundo es una problemática con diversas consecuencias, tanto sociales, (robos, asaltos, inclusive suicidios), como familiares (maltrato infantil, violencia, estrés, pérdida del hogar, etc.), entre una de las consecuencias que comporta su consumo están las económicas, por ejemplo, en Estados Unidos el abuso de drogas produce alrededor de 40 millones de enfermedades o lesiones graves, puesto que este es uno de los países con el más alto consumo mundial. (2)

En Bolivia el director de la Fuerza Especial de Lucha Contra el Narcotráfico (FELCN), señaló que hasta la fecha, año 2010, se ha secuestrado 1.137 toneladas de marihuana, de la cuales en Cochabamba se incautaron 615 toneladas, en La Paz 457, en el Beni 25 toneladas, en Tarija 13 toneladas y el resto en otras regiones. (2)

Particularmente el consumo y la producción de cocaína, en la ciudad de La Paz, se incrementó de gran manera, como lo muestran los datos del Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo (IINSAD), perteneciente a la Universidad Mayor de San Andrés, institución que realizó un estudio acerca del consumo de drogas de abuso en la población estudiantil de esta casa de estudios superiores, dicha investigación tuvo los siguientes resultados; el 13,5% de los estudiantes encuestados, declaró consumir marihuana, 3,9% consume cocaína, el 22% consume algún tipo de tranquilizante y 10,3% consume estimulantes, el porcentaje más alto es del consumo de bebidas alcohólicas con 73,9% y 67,6% consumen tabaco, así o reflejaron los resultados presentados durante el año 2010. (3)

Esta situación se agrava cuando el consumo y abuso de drogas ocurre dentro de los centros penitenciarios, pues no solo se producen daños a la salud de los reclusos con serios efectos psicológicos y daños a su organismo que pueden ser evidenciables a corto, mediano y largo plazo, sino que también afecta al sistema penitenciario en su totalidad, puesto que incrementa la violencia y la corrupción, y esto es contradictorio por la función de rehabilitación que deberían tener estas instituciones para la reinserción social de estos individuos.

En la actualidad no se cuenta con estudios de consumo realizados en poblaciones cautivas, como son los penales del país que están expuestas al consumo de múltiples sustancias de abuso, de las cuales muchas como la cocaína, marihuana, alcohol y tabaco por la facilidad con que ingresan al penal son consumidas libremente por los internos, como lo demuestran las cantidades decomisadas, en los controles sorpresivos que hace la policía. El fácil acceso a las drogas de abuso en las cárceles es un problema sin resolución de larga data y contamina de igual manera a quienes han sido reclusos por diversas causas (homicidios, violaciones, robo, violencia social, familiar, tráfico, consumo o producción de sustancias controladas), todos internos sin clasificación. Muchos de estos reclusos sin sentencia previa y en espera del veredicto del Juez, por este motivo se consideró la realización de estudios acerca del historial de consumo de sustancias ilícitas en este campo, mediante el análisis realizado en diversas muestras ( sangre, orina y cabellos) de los reclusos, para que de esta manera se pueda apoyar con un diagnóstico de respaldo y apoyo complementario al informe médico y psiquiátrico (o psicológico) de especialistas, que permita como resultado final realizar un diagnóstico correcto de la dependencia a estas sustancias, para que estas personas sean pasibles a recibir tratamiento en una institución de rehabilitación si así lo amerita cada caso particular.

### **III. JUSTIFICACION**

Debido al incremento desmedido y preocupante que actualmente ha desbordado el consumo, tráfico y producción de sustancias ilícitas en nuestro país, (y en todos los países vecinos de la región), especialmente de cocaína y marihuana, es importante abordar la problemática del consumo de drogas desde el punto de vista del aporte de un diagnóstico confiable y oportuno para que las personas que se hallan inmersas en esta enfermedad puedan recibir un tratamiento de rehabilitación. Con el presente estudio se pretende apoyar al diagnóstico médico y psiquiátrico con un análisis de respaldo de mayor precisión que les sirva para demostrar de manera específica que los pacientes participantes son personas consumidoras y dependientes de estas sustancias.

Actualmente en nuestro país se cuenta como ya se mencionó, con un laboratorio de química y toxicología forense del Instituto de Investigaciones Forenses (IDIF), como la única entidad pública que realiza la determinación de metabolitos de cocaína y marihuana. Desde el laboratorio se consideró la importancia de poder ofrecer a la comunidad boliviana estos análisis para apoyar en primera instancia a las personas que participaron en el presente estudio y posteriormente a personas particulares que acuden al Laboratorio de Toxicología del Instituto SELADIS, con requerimientos judiciales. Mediante estos análisis de laboratorio determinaremos diferencias entre una exposición reciente, habitual y crónica a cocaína y marihuana mediante la cuantificación de los metabolitos presentes en tres tipos de muestras diferentes, a saber: sangre, que nos ayuda a determinar si el consumo fue reciente, la orina que es la muestra que nos ayuda a la determinación de exposición habitual y la muestra de cabellos que nos proporciona datos acerca de una exposición crónica de larga data. Dichos análisis se realizaron por dos técnicas diferentes: la determinación presuntiva, por Inmunocromatografía en dispositivos de casete y el método confirmatorio por Cromatografía de Gases-FID. Para que de esta manera las personas solicitantes de estos análisis puedan obtener resultados más útiles para la interpretación diagnóstica de consumo de estas sustancias.

## **IV. OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar el uso de drogas de abuso: cocaína y cannabinoides, mediante bioindicadores de exposición de consumo reciente, ocasional y habitual en muestras biológicas, sangre, orina y cabellos, por cromatografía de Gases con detector FID en población cautiva del Penal de San Pedro de la Ciudad de La Paz, gestión 2011.

### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Optimizar las técnicas de extracción de metabolitos de cocaína y cannabinoides en sangre, orina y cabellos.

- Analizar la presencia de metabolitos de cocaína y marihuana en sangre, orina y cabellos por Inmunocromatografía.

- Analizar cuantitativamente la presencia de metabolitos de cocaína y marihuana en sangre, orina y cabellos por cromatografía de Gases- FID.

## V. DISEÑO TEORICO

### A. MARCO REFERENCIAL

#### 1. ANTECEDENTES

De acuerdo a estudios realizados en relación a la detección del consumo de drogas de abuso y los correspondientes metabolitos de estas sustancias, presentes en muestras biológicas, como por ejemplo sudor, sangre, orina y cabellos, se cita a continuación algunas de estas investigaciones, que respaldan la necesidad de llevar a cabo el presente trabajo de investigación:

a. En el laboratorio de Toxicología- Regional Bogotá, en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Bogotá, Colombia, se realizó la “*Validación de un método de análisis de cocaína, opiáceos y cannabinoides mediante el análisis de pelo por GC/MSD para determinar consumo crónico*”, por Isabel Riveros Toledo y Jorge Ariel Martínez Ramírez. (4)

La metodología analítica desarrollada y validada en la determinación de consumidores crónicos de cocaína, opiáceos, cannabinoides y sus metabolitos en muestras de pelo, utilizó cocaína d-3,6 MAM-d3 y THC-COOH-d3 como estándares internos. El método comprende una hidrólisis con doble extracción líquido-líquido empleando diclorometano y hexano/acetato de etilo. Todas las sustancias fueron derivadas con su trimetil silil derivados (BSTFA/TMCs) para incrementar la sensibilidad cromatográfica con posterior análisis cromatográfico con una columna capilar HP-5MS de 30m\*0.25mm y 0.25 um. La metodología validada es selectiva y lineal en el rango investigado (uno a diez ug/mg) con una excelente repetibilidad y precisión intermedia (desviación estándar relativa menor al 15%). Los límites de cuantificación estuvieron entre 0.1 y 7.0 ng/mg y los porcentajes de recuperación entre el 70 y el 92%.

b. Otra de las investigaciones que se realizaron para determinar “Exposición insospechada a cocaína en niños de preescolar, de ciudades mediterráneas por análisis de cabellos”, fue en la ciudad de Barcelona en el Instituto Municipal de investigación médica del Hospital del Mar, a cargo de los investigadores Joya X, Papaseit E, Civit E, Pellegrini M, Vall O, García-Algar, en este estudio se usaron tests de cabellos para investigar la prevalencia de exposiciones insospechadas a cocaína en un grupo de niños de preescolar presentados al departamento de emergencia pediátrica sin síntomas o signos sugestivos de exposición. Muestras de cabellos fueron obtenidas de 90 niños entre 18 meses y 5 años de edad atendidos en emergencias del Hospital del Mar de Barcelona, España. En 85 casos, muestras de cabellos de los padres, también fueron otorgadas. Las muestras fueron analizadas para la presencia de cocaína y benzoilecgonina por GC-MS, el cual también determina narcóticos y anfetaminas.

La información socio demográfico de los padres, historial de drogas e información de las actividades de los niños también fue grabada. Muestras de cabellos de 21 niños (23,3%) fueron positivas a cocaína (rango de concentración 0.3-5.96 ng/mg de cabello) con una muestra también positiva de 3,4 – metilendioximetanfetamina y otros narcóticos. En 88% de casos positivos, cocaína también fue encontrada en el cabello del padre correspondiente (15 de 17 muestras padre-hijo). La conducta de los padres con potenciales efectos dañinos a los niños (tabaco, cannabis, benzodiazepinas o antidepresivos así como los tiempos de comer reducidos) fue significativa en padres con niños expuestos. Con los resultados, se atribuye la exposición a cocaína y a otras drogas por medios y lugares peligrosos, las que proveen las bases de intervenciones sociales y de salud. (5)

c. Así como se puede trabajar sobre muestras de cabellos citamos a continuación un estudio del “Análisis de orina para confirmación legal de adictos a narcóticos”, realizado por Friedrich G, Leber D. Büchler B. en el Instituto de Reditsmedizin, de la Universidad de Freiburg Alemania en el cual se trabajo con muestras de orina de 31 personas quienes tuvieron contacto con drogas de abuso y luego tuvieron que someterse

a análisis de orina, fueron analizados durante un periodo de 34 meses. El objetivo del estudio fue el de descubrir si el test de análisis de orina puede ser probado para morfina/ codeína, cannabis y barbitúricos, 28 de 31 personas fueron testeadas en morfina, no mostraron ningún resultado durante todo el periodo de investigación. 3% tuvieron continuas recaídas (más de 30 % de resultados positivos) durante el proceso. Una significancia ( $\chi^2 = 28.98$ ) de decrecimiento de muestras positivas fue encontrada al final del periodo. Los tests en barbitúricos no mostraron ninguna influencia importante ( $\chi^2 = 0$ ) del análisis de orina en la frecuencia de resultados positivos. Los test de cannabis mostraron una importante significancia ( $\chi^2 = 4.26$ ) con el incremento de resultados positivos al final del periodo de investigación. La mayoría de las personas sometidas a las pruebas mostraron una obvia mejoría en sus condiciones sociales y familiares durante este periodo. (6)

d. Así mismo los resultados analíticos de determinación de consumo pueden respaldar la rehabilitación a la cual son sometidos los pacientes consumidores tal como lo demuestra la siguiente investigación acerca de los “Chequeos de orina como una medida de ayuda a los pacientes con abuso de drogas para ayudar a los actuales modelos de terapia”, realizado por Friedrich G, Leber D, Weigend M. en la República de Alemania donde se trabajaron con muestras de orina de 120 adictos a la heroína que tomaron parte en el análisis de orina, muestras que fueron analizadas durante 26 meses. Más de 7 sustancias (morfina/ diamorfina, cocaína, LSD, cannabis, barbitúricos y anfetaminas) fueron analizados. Los resultados fueron comparados con los resultados de un grupo de 177 fumadores de cannabis. El propósito del estudio fue el de descubrir en cuanto los test de orina pueden cambiar la conducta de los drogadictos. Mas del 80 % de los fumadores de cannabis mostraron una disminución del THC positivo en muestras de orina al final del periodo de investigación. Solo el 13% tuvo muestras positivas durante todo el periodo. 12 de 120 adictos a heroína (=10%) tuvieron muestras de orina positivas en morfina al principio de la investigación, para 104 de 1423 muestras analizadas (46 sujetos) una inequívoca distinción entre morfina/ diamorfina, o codeína fue imposible porque las concentraciones encontradas fueron muy bajas. Cerca del 20 % de muestras indico un

cambio hacia drogas sustitutas como codeína. Además un pequeño incremento en consumo de cannabis fue observado. (7)

e. Otra investigación relacionada al tema se llevo a cabo en el Departamento de Bioquímica clínica, de la Casa Británica realizada por Phillips SG. Allen KR. quienes determinaron “Acetilcodeína como un marcador de abuso ilícito de heroína, en fluidos orales” en cuya investigación un método fue desarrollado usando cromatografía líquida unida a la presión atmosférica ionización espectrometría de masas, ( LC-MS-MS) para la medición de narcóticos, morfina, codeína, 6 – monoacetilmorfina (6- MAM), acetilcodeína (AC) y heroína en fluidos orales recolectados de pacientes con abuso de sustancias. De las 513 muestras de fluidos orales analizados, 297 mostraron concentraciones detectables de uno o más narcóticos y sus respectivos porcentajes de incidencia fueron morfina (97%), codeína (82%), 6 MAM (77%), acetilcodeína (55%) y heroína (45%). Un alto porcentaje de muestras narcótico-positivas (40%) tuvo concentraciones detectables de todos los narcóticos analizados. Correlación significativa ( $p < 0.0001$ ) fueron encontradas entre Acetilcodeína y 6 MAM ( $r = 0.95$ ), heroína y 6-MAM ( $r = 0.81$ ) y heroína con AC ( $r = 0.84$ ), aunque ninguno de los sujetos en el estudio fue tratado con prescripción de heroína, nueve mostraron concentraciones detectables de heroína con AC no detectable. La concentración media de heroína en esas muestras mas tarde fue muy baja comparada con muestras que mostraban AC detectable (24 vs. 2571 ug/l). Varios estudios reportaron la utilidad de medir AC en la orina para detectar abuso ilícito de heroína. Este estudio demuestra que el mismo criterio puede también aplicarse a los fluidos orales. La medición adicional de heroína en fluidos orales es de limitado uso en el monitoreo de sujetos que consumen una sustancia clínica. (8)

f. Otra investigación relacionada al tema es el estudio realizado por Wu HJ., Shen M., Xian P, Shen BH, Bu J, Huang ZJ, del Instituto de Ciencias Forenses, Ministerio de justicia, Shangai China ya en el año, 1996, donde se realizó la “Determinación de metabolitos de heroína en orina y discriminación de abuso de heroína, este estudio describe un método sensible que detecta morfina, 6 MAM, morfina3- glucurónido y

codeína en orina para identificar el abuso de heroína. Los análisis fueron extraídos por fase sólida C18. Los límites de detección (LOD) para morfina y codeína fue 11,3% (n=5), y 14,2% (n=5) respectivamente. En el caso de la muestra de orina, esta no necesita ser hidrolizada antes de la extracción, y para los análisis, solo necesita no estar derivado. El promedio de diferencia de morfina y codeína en el cromatógrafo puede ser usado para discriminar entre el abuso de heroína y la administración de compuestos mezclados con regaliz. (9)

g. Dentro de los análisis toxicológicos-clínicos se realizó el estudio de “Análisis de drogas en muestras de drogadictos inconscientes, después de tomar una sobredosis” cuyos autores son Steentoft A, Worm K, Pedersen CB, Sprehn M, del Instituto de Medicina Forense, Departamento de Química Forense, en Copenhague, Dinamarca, la investigación incluye muestras de sangre entera, de 53 drogadictos encontrados inconscientes en el área de Copenhague, con evidencia de sobredosis de heroína. Heroína/ morfina fue detectada en 85% de los pacientes y otros narcóticos en un 11%. Una o más benzodiazepinas generalmente diazepam, fue detectado en 75% de los pacientes. Fue detectada una concentración de alcohol en sangre de más de 1.00 mg/g, en 57% de los pacientes. Metadona fue detectada en 7 pacientes, ketamina en 4, amfetamina en 5 y cocaína en 1 mediante análisis de GC-MS. Como los indicadores de consumo de heroína se vio a 6 MAM y morfina, en esta investigación. (10)

h. También investigaciones como el “Monitoreo del uso de narcóticos opiáceos en pacientes con tratamiento de abuso de drogas mediante el análisis de sudor y orina”, realizado por Huestis MA, Cone EJ, Wong CJ, Umbricht A, Preston KL, de la Sección de química y metabolismo de drogas, Instituto del programa en drogas de abuso, en Baltimore Maryland, destaca lo siguiente: Aunque los tests de orina siguen como estándar para el monitoreo de uso de drogas, el empleo del test de sudor de drogas de abuso está incrementándose especialmente en programas de justicia criminal. Una razón para este incremento es que el análisis de sudor puede ensanchar la ventana de detección de un uso simple hasta algunos días. En contraste, dispositivos de recolección pueden

ser usados por periodos muy largos de tiempo. Este estudio fue diseñado para comparar la eficacia del test de sudor versus el test de orina, para la detección de drogas. Un par de parches de sudor que son aplicados y removidos semanalmente en martes, fueron comparados con 3-5 especímenes de orina recolectadas en lunes, miércoles y viernes (355 parches de sudor y especímenes de orina) de 44 pacientes en un programa de tratamiento de vigilancia con metadona. Todos los parches (n=925) fueron extraídas en 2.5 ml de solvente y analizados por inmunoensayo ELISA para opiáceos (límite de detección 10 ng/ ml).

Una población (n=389) de parches fue analizado por cromatografía de gases-masas(GC-MS) . Especímenes de orina (n=1886) fueron sujetos a análisis cualitativos por EMIT (limite de detección 300ng/ ml). Los resultados fueron evaluados en: 1) determinar la concentración de opiáceos en sudor. 2) evaluación reaplicable en parches duplicados, 3) comparar ELISA y GC-MS en cuanto a resultados de opiáceos en sudor y 4) comparar la detección de opiáceos usando test de sudor y orina. Los opiáceos fueron detectados en un 38,5 % de parches de sudor por ELISA. El análisis por GC-MS confirmo 83,4% de positivos para heroína en parches, 6 acetilmorfina, morfina y/o codeína (límite de detección 5ng/ml) y 90,2 % de parches negativos.

La sensibilidad, especificidad y eficacia de los resultados de determinación de opiáceos por ELISA comparado con los resultados de GC-MS en sudor fueron 96,7%, 72,2% y 89,5% respectivamente. Heroína y la 6 acetilmorfina fueron detectados en 78,1% de los parches positivos por GC-MS. La concentración media de heroína , 6 acetilmorfina, morfina y codeína en las muestras positivas de sudor fueron 10.5 , 13.6, 15.9 y 13.0 ng/ml, respectivamente, la concordancia entre los pares de parches en resultados fue de 90.6% por el análisis de ELISA. Para propósitos de comparación, parches de sudor analizados por ELISA, se compararon con test de orina EMIT, el test más comúnmente usado como método de referencia. La sensibilidad, especificidad y eficacia de los resultados de parches de sudor ante resultados de test de orina fueron 68.6%, 86.1% y 78.6% respectivamente. Hubieron 13.5% falso negativos y 7.9% falso positivos, de los

resultados de sudor comparados con el test de orina. El análisis de parches de sudor proporciona un método alternativo para monitorear objetivamente el uso de drogas y proporcionar una ventaja sobre el test de orina, extendiendo el tiempo de detección de drogas por una semana o más. Además la identificación de heroína y/o 6 acetilmorfina en parches de sudor confirma el uso de heroína ilícita de la posible ingestión de codeína o comida contaminada con opiáceos. Sin embargo, el porcentaje de resultados falso negativos, al menos en este tratamiento, indica que el test semanal puede ser menos sensible que el test de orina, tres veces por semana, para la detección del uso de opiáceos. (11)

i. En Suecia se realizaron múltiples estudios relacionados al presente trabajo, y entre ellos esta, el siguiente que determino la “Predominancia del consumo de drogas y poli drogas entre conductores de Suecia afectados por drogas”, realizado por Holmgren A, Holmgren P, Kugelberg FC, Jones AW, Ahlner J. del departamento de Genética forense y toxicología forense, de Artillerigatan, Suecia, el objetivo del presente estudio, refiere que después de que la ley de tolerancia sueca tomo fuerza el año 1999 el número de casos de conductores bajo influencia de drogas (DUID) presentados por la policía se incrementó más de 10 veces. Esto propuso una profunda investigación sobre las drogas usadas por los DUID, y si son licitas o ilícitas, y la frecuencia de uso.

El método empleado en todas las muestras de sangre de sujetos DUID enviados por la policía para análisis toxicológico, de un periodo de 4 años (2001-2004) fueron investigados (N=22.777 casos). Especímenes de sangre o de orina fueron sometidos a minuciosos análisis para detectar anfetaminas, cannabis, narcóticos, cocaína, metabolitos de benzodiazepinas. Todos los resultados positivos de los análisis fueron verificados por el uso de métodos de análisis más específicos (GC-MS, LC-MS, GC-FID Y GC NPD).

Los resultados fueron entre el 80 y 85% de todas las muestras de sangre contenían al menos una sustancia prohibida y muchas contenían 2 o más drogas licitas o terapéuticas. Cerca al 15% de casos fueron negativos para drogas, aunque estas frecuencias (30-50%) contenían etanol sobre el límite legal para conducir en Suecia, el cual es de 0.2mg/g.

Anfetaminas fue la droga ilícita más prominente vista en 55-60% de casos ya sea sola o junto con otras drogas. Estimulantes como cocaína y sus metabolitos fueron poco frecuentes en las muestras (1.2% de casos aproximadamente). La otra droga prevaleciente fue cannabis, con resultados positivos para tetrahidrocannabinol (THC) en sangre, ya sea sola (aprox. 4%) o junto a otras sustancias psicoactivas (aprox. 20%). Morfina, codeína y/o 6-acetilmorfina fueron identificadas en 2% de todos los DUID, siendo un indicador de consumo de heroína.

Las benzodiacepinas (10%) en muestras de sangre, ejemplificados por diacepam, alprazolam, nitrazepam y flunitrazepam, drogas para tratar insomnio fueron también identificadas en muestras de sangre de DUID en el periodo de estudio. Otros agentes terapéuticos fueron vistos en 1-2% de todos los casos.

En conclusión el dramático crecimiento de DUID después de la ley de cero tolerancias vino a reforzar las actividades policiales y el entusiasmo por arrestar a personas por esta ofensa. Drogas ilícitas, particularmente anfetaminas y cannabis y poli-drogas fueron predominantes comparadas con drogas de prescripción. El típico DUID en Suecia abusa de estimulantes, como las anfetaminas probablemente por muchos años. (12)

j. Una investigación realizada acerca de diversas técnicas para el análisis de drogas de abuso fue: “LC-MS: una poderosa herramienta en el trabajo de análisis de consumo de drogas, realizada por Gallardo E, Barroso M, Quiroz JA. del Centro de investigación en ciencias de la salud, de la universidad de Portugal aporta lo siguiente: el lugar de trabajo de test de drogas es una aplicación establecida en la toxicología forense e intenta reducir el campo de los accidentes causados por trabajadores afectados. Muchas clases de abuso de sustancias pueden estar envueltas tales como alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, opiáceos y drogas de prescripción como benzodiacepinas. El uso de muestras biológicas como cabellos, fluidos orales, sudor en los test de drogas, presentan muchas ventajas. Sin embargo, estas drogas están presentes usualmente en las muestras en bajas concentraciones y la cantidad de muestra para el análisis es pequeña. El uso de técnicas de alta sensibilidad es necesario, es por esto que el empleo de la interface exitosa de la

cromatografía líquida unida a un detector de masas (LC-MS) ha traído luz a la bioanalítica y las ciencias forenses, permite la detección de drogas y metabolitos en concentraciones que son difíciles de analizar usando técnicas básicas como GC-MS. Este trabajo discute la importancia de LC-MS en los programas de análisis de consumo de drogas de abuso. La combinación de LC-MS con innovadores instrumentos como el triple cuadro polo, Ion traps y time-of-flight- mass spectrometers, también son tratados. (13)

k. En el Centro de Evaluación de la Farmacodependencia de Francia se realizó el estudio de “Comparación de tres técnicas cromatográficas avanzadas para identificar el cannabis”. Que resume de la siguiente manera el trabajo realizado: La evolución de la tecnología cromatográfica, con la difusión de los espectrómetros de masas combinados con un cromatógrafo de gas (GC) de uso más fácil, el uso de detectores de sistemas de diodos o de detectores de absorción en la región ultravioleta de longitud de onda variable programables, junto con la cromatografía de alto rendimiento (CLAR) y la disponibilidad de detectores capaces de leer las placas de la cromatografía de capa delgada (CPD) en las regiones del ultravioleta y visible, ha hecho más fácil, más rápida y más segura la identificación de las muestras de cannabis que los laboratorios analíticos ordinarios a veces deben hacer en relación con la lucha contra la toxicomanía. En los laboratorios que no posean la técnica de GC combinada con la espectrometría de masa, que da una identificación irrefutable, establecieron con este estudio que puede usarse el siguiente procedimiento empleando las técnicas de la CLAR o la CPD: identificación de los picos cromatográficos correspondientes a cada uno de los tres componentes de la cannabis – el cannabidiol (CBD), el delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) y el cannabinol (CBN)- por comparación con los datos publicados junto con un espectro de absorción específico para cada uno de los componentes obtenidos entre 200 y 300 nm. La reunión de las fracciones correspondientes a los tres cannabinoides principales en la salida del sistema CLAR y la verificación de su identidad en el proceso de GC con detección de la ionización por llama pueden corroborar la identificación y reducir al mínimo los posibles errores debidos a interferencia. (14)

1. En Estrasburgo, Francia en el Instituto de Medicina Legal; Kintz P, Cirimele V, realizaron el estudio acerca de la “Comparación interlaboratorial de la determinación cuantitativa de anfetaminas y componentes relacionados en muestras de cabello”

El test en cabello humano de drogas de abuso es una técnica relativamente nueva la cual requiere de control antes de ser totalmente aceptada en aplicaciones de justicia. Los laboratorios deben ser capaces de demostrar que ellos pueden determinar cuáles drogas están presentes en muestras de cabellos desconocidas y en qué niveles. Para tener un ejemplo algunos estudios han sido organizados en Estados Unidos, Alemania y Francia, con pacientes todos devotos a opiáceos, cocaína y cannabis. Sin embargo, el número de drogas las cuales pueden ser detectadas en el cabello está creciendo cada día. Sobre ellas, las anfetaminas y los componentes relacionados, como el MDMA, son de mayor interés debido al incremento del abuso. En un estado inicial de este trabajo, cuatro diferentes procedimientos de preparación fueron utilizados para analizar anfetaminas, MDA y MDMA. La extracción directa con metanol, HCl 0.1 N, NaOH 1N e hidrólisis enzimática fueron comparados. Los mejores records fueron observados después de la hidrólisis alcalina. La misma muestra de cabello fue dividida y enviada a 16 laboratorios, en Estados Unidos (4), Alemania (6), Francia (3), España (1), Japon (1) y Korea (1) para examinar anfetaminas, metanfetaminas, MDA y MDMA, todos los laboratorios retornaron los resultados en 3 meses. Los test positivos de anfetaminas de 13 veces con concentraciones en el rango de 3.3 a 17.5 ng/mg. Solo 2 laboratorios identificaron metanfetaminas, utilizando GC/MS, a bajas concentraciones (0.8 y 1.8 ng/mg), las cuales parecieron ser falso positivas. Las de MDA y MDMA examinadas ambas positivas en 14 casos, con concentraciones entre los rangos de 1.8 a 19.5, y 8.9 a 100 ng/mg de MDA y MDMA, respectivamente. Estos resultados claramente indican que nuevos ejercicios son necesarios para asegurarse de la calidad de los test en cabello. Este es uno de los mayores aciertos de la Sociedad de test en cabello. (15)

m. En Bolivia la institución que realiza pruebas para la detección de metabolitos de cocaína y marihuana es el Instituto de investigaciones Forenses (IDIF) en la ciudad de La Paz. Sin embargo no se puede acceder a mayor información de dicha institución a razón de que la misma atiende casos penales, que se encuentran en investigación y en medio de procesos judiciales, impidiendo de esta manera el acceso a cualquier información.

## **B. MARCO TEORICO**

### **1. Concepto de drogas**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el nombre de droga resulta aplicable a toda sustancia, terapéutica o no, que introducida en el cuerpo por cualquiera de los mecanismos clásicos (inhalación de vapores o humos, ingestión, fricciones, etc.) o nuevos (administración parental, endovenosa, etc.) la administración de los medicamentos es capaz de actuar sobre el sistema nervioso central del individuo hasta provocar en él una alteración física o intelectual, la experimentación de nuevas sensaciones o la modificación de su estado físico. Esa modificación condicionada por los efectos inmediatos (psicoactivos) o persistentes (crónicos), predispone a una reiteración continuada en el uso del producto. Su capacidad de crear dependencia, física o psíquica, en el consumidor es precisamente una de las características más importantes a la hora de definir una sustancia como droga. Pero la dependencia no viene determinada exclusivamente por esa interacción entre la sustancia y el sistema nervioso central que, real y objetivamente, tiene efectos bioquímicos agudos, persistentes o crónicos a corto, medio o largo plazo. Es una situación más compleja, en la que también intervienen la estructura social donde se desenvuelve el sujeto, sus relaciones dentro de un grupo humano y la “agresividad” en los mecanismos del mercado del producto. Se entiende como dependencia el “estado psíquico y a veces físico, debido a la integración entre un organismo vivo y una sustancia, que se caracteriza por las modificaciones en el comportamiento, y por otras reacciones entre las que siempre se encuentra una pulsión a ingerir por distintas vías esta sustancia con objeto de volver a experimentar sus efectos psíquicos y, en ocasiones, evitar la angustia de la privación.

La tolerancia es, por el contrario, un efecto eminentemente físico, caracterizado por la necesidad biológica de aumentar continuamente la cantidad necesaria para obtener el efecto deseado. (16)

La adicción supone un estado caracterizado por la necesidad física imprescindible de una adecuada cantidad de droga en el organismo para el mantenimiento de la normalidad

del mismo, llegando la dependencia hasta tal punto que la ausencia de la droga provoca en el mismo una serie de trastornos mentales o físicos que forman lo que se denomina síndrome de abstinencia, cuyas características dependen de la droga que haya creado la adicción.

## **2. Clasificación y Farmacología**

Existen diferentes modos de clasificar las sustancias psicoactivas. En lo que sigue se seguirá la ordenación sugerida por la Fundación sobre Investigaciones de la Drogadicción (ARF) del Canadá (17).

- Los *depresores del sistema nervioso*, llamados también calmantes o sedantes, que lo relajan y le hacen estar menos conscientes de lo que sucede a su alrededor. El alcohol, los hipnóticos, los tranquilizantes, los analgésicos y narcóticos tales como la heroína y la morfina producen estos efectos. Algunos medicamentos contra las alergias y resfríos también pueden producir efectos calmantes.
- Los *estimulantes*, que aceleran los procesos mentales y por lo tanto hacen sentir a la persona más alerta, dándole una sensación de euforia o mayor ánimo. Entre las drogas de este tipo se cuentan las anfetaminas, la cocaína, pasta de coca, la cafeína y la nicotina.
- Los *alucinógenos*, algunas veces llamados psicodélicos, son sustancias que cambian las sensaciones que se experimentan, sea en cuanto a las percepciones temporales (haciendo transcurrir el tiempo en forma más rápida o lenta) o espaciales, distorsionando lo que se ve u oye, y generando a veces alucinaciones muy semejantes a las que aparecen en las psicosis. Entre los alucinógenos se encuentran la marihuana, el hachís, el ácido lisérgico (LSD), la mezcalina, y las dosis excesivas de algunas drogas que se usan en medicina interna.

Las sustancias controladas motivo de este estudio se detallan a continuación:

### **3. Estimulantes Mayores**

#### **a. Cocaína Antecedentes históricos (18-22)**

La cocaína es el alcaloide principal de las hojas del *Erythroxylon coca*, arbusto de la familia de las eritroxiláceas originario de la cordillera de los Andes, de hojas alternas, aovadas y enteras, flores blanquecinas y frutos en baya de tamaño pequeño y color rojo. Crece hasta una altura media de un metro y contiene hasta 17 alcaloides distintos. Bolivia, Perú, Chile, Colombia y Brasil son países en los que se cultiva esta planta desde tiempos ancestrales.

Las primeras referencias sobre el uso de esta sustancia se remontan a 5000 años a. de C. Los primitivos pobladores de estas tierras habrían enseñado a los incas los efectos de las hojas de coca masticada. La tradición atribuye la introducción de la coca a los hijos del Sol, Manco Cápac, fundador del Imperio Inca, y su esposa y hermana Mama Ocllo, que descendieron del cielo sobre las aguas del lago Titicaca para enseñar a los hombres el arte, la agricultura y regalarles la coca.

La coca era para los Incas una sustancia sagrada restringiendo su uso a la clase gobernante y a los sacerdotes en ceremonias y actos religiosos. En casos muy especiales se utilizaba como premio a personas que hubieran realizado servicios de relevancia para la comunidad. La conquista de Perú por Francisco Pizarro (1532) supuso la generalización del consumo de coca entre las clases populares ya que tras un primer periodo de prohibición en el que las autoridades eclesiásticas rechazaron su uso en el concilio de Lima (1577) al considerar que favorecía las supersticiones de los indios, posteriormente se fomentó su uso con el fin de mejorar la productividad y soportar los trabajos forzados de los indios en las minas y plantaciones o superar el mal de la altura.

Después de varios intentos por extraer su alcaloide principal fue Albert Newman en 1860 el que mezclando zumos acuosos de la planta con solventes orgánicos consiguió aislarlo denominándolo cocaína. Dos años más tarde Wilhem Lossen estableció su fórmula química. A finales del siglo XIX se había alcanzado un importante nivel de conocimiento sobre las características de la planta y su alcaloide que se difundieron con rapidez por Europa y Estados Unidos. A ello contribuyó, sin duda, la figura de Angelo Mariani que en 1893 lanzó al mercado el “Vin Mariani” extracto de coca diluido en vino que, en un corto periodo de tiempo, se convirtió en una de las bebidas más populares de la época gracias a sus propiedades tonificantes y vigorizantes. Paralelamente el georgiano John Pemberton experimentaba con una bebida alcohólica tonificante y en 1886 ideó la fórmula de la *Coca-Cola* mezclando un jugo alcohólico y extracto de coca que promocionó como bebida estimulante. Unos años más tarde Pemberton sustituyó el jugo alcohólico por extracto de nuez cola, cafeína y la base de agua común por agua carbonatada vendiendo los derechos de comercialización de esta bebida a Asa Cadler, quien en 1892 fundó la Compañía Coca-Cola. En 1903, presionada por las autoridades americanas, la Compañía excluyó la cocaína de la fórmula inicial. Durante estos años de finales del XIX y principios del siglo XX fueron numerosos los estudios y ensayos sobre la cocaína realizados por prestigiosos y reconocidos investigadores, tanto europeos como americanos, publicados en revistas médicas de prestigio. Pero, si es de destacar uno de ellos por su importancia en la difusión del uso de la cocaína este es, sin duda, Sigmund Freud. En 1884 tras haber experimentado con esta sustancia, publicó “*Über coca*” (sobre la coca) en la que realizó una encendida defensa sobre el uso de la cocaína y proponía su utilización en el tratamiento de afecciones como: histeria, hipocondría, neurastenia, trastornos digestivos, anemias graves, afecciones febriles de larga evolución y el soroche (mal de montaña). Justificó su empleo como anestésico local, especialmente sobre las mucosas y en el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohólicos y morfinómanos. El deseo de poder ayudar y resolver la dependencia a la morfina de su amigo, el patólogo E.F. Von Marxow, a raíz de la amputación de un dedo del pie que le producía insufribles dolores, llevó a Freud a

sustituir la morfina por cocaína. Los efectos euforizantes de ésta le ayudaron a prescindir de la morfina pero, pronto pasó a necesitar dosis cada vez mayores de cocaína. El resultado fue la aparición de un grave trastorno psicótico, siendo el suyo uno de los primeros casos documentados de psicosis causada por cocaína. A pesar de los importantes avances en el campo de la cirugía propiciados por los efectos anestésicos de la cocaína, pronto se alzaron voces en contra de las indicaciones de la cocaína defendidas por Freud. La cocainoterapia fue denunciada como una vergüenza de la práctica médica. Emil Erlenmeyer, conocida autoridad de la época en el campo de las drogas, declaró adictiva a esta sustancia al tiempo que la bautizó como “la tercera plaga de la humanidad”.

En Estados Unidos coca y cocaína fueron clasificadas como estupefacientes y prohibidas por la Ley Harrison en 1914. Ese mismo año se firmaba la Convención de la Haya en la que el resto de las naciones se sumaban al control de la preparación y distribución de opio, morfina y cocaína.

Era la droga del bienestar, del placer, el glamour y el lujo, frente a la heroína relacionada con la marginalidad, la enfermedad y la calle.

Las dudas y controversias sobre su potencial adictivo se han mantenido hasta bien entrados los noventa. La prestigiosa Asociación Psiquiátrica Americana (APA) editora del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) no estableció los criterios diagnósticos de abuso y dependencia hasta el año 1994 en la cuarta revisión de su manual (DSM IV).

## **b. Formas de presentación de la cocaína:**

**a) Hojas de coca:** El consumo de hoja de coca o “coqueo” es una costumbre tradicional en los países de la cordillera andina donde se ha cultivado esta planta desde la antigüedad. Los consumidores mastican varias hojas de coca hasta formar una bola o “acullico” que mezclan con ceniza o cal, con objeto de favorecer la absorción de los alcaloides de la planta a través de la mucosa bucal. La bola fabricada con las hojas de coca se sitúa entre el carrillo y la encía y a lo largo de tres o cuatro horas se somete a un

proceso de succión con objeto de extraer los alcaloides. Es la forma de consumo con menor capacidad adictiva.



**Figura 1. Hojas de coca**, que se emplean para extraer la cocaína y también para el masticado.

(19)

**b) Pasta de coca:** Conocida también por *pasta base* o *base de coca*, es el producto resultante de tratar las hojas de coca, previamente desecadas y maceradas, con ácido sulfúrico y diferentes productos químicos como: carbonato potásico, keroseno, amoníaco, etc. Este producto Intermedio contiene de 40- 80% de sulfato de cocaína y suele consumirse fumado mezclado con tabaco o marihuana en cigarrillos “*bazuco*”, “*suko*”, “*baserolo*”, “*suzuki*”; principalmente en los países donde es habitual el cultivo de la hoja de coca. Es la forma de presentación más barata, la más contaminada y tóxica. Con frecuencia da lugar a intoxicaciones saturninas por acumulación de plomo en el hígado y cerebro asociado a la presencia de restos de keroseno y/o gasolina utilizados en su preparación, además de un patrón de consumo compulsivo y cuadros graves de adicción.

**c) Clorhidrato de cocaína:** También conocida por “*nieve*”, “*blanca*”, etc.; es la sal soluble en agua de cocaína resultante de tratar el sulfato de cocaína con acetona o

éter y a continuación ácido clorhídrico y alcohol que favorecen la cristalización y precipitación. El resultado es un polvo blanco formado por cristales irregulares a modo de escamas de sabor amargo, que constituye la presentación más habitual en el mundo occidental a lo largo de todo el siglo XX. Puede consumirse aspirándolo mediante una pajita o un tubito de cristal o metálico a través de las fosas nasales, ya que la intensa vascularización de la mucosa nasofaríngea favorece su absorción y la aparición rápida de sus efectos. La vía parenteral, principalmente inyectada por vía intravenosa, es otra alternativa al consumo de clorhidrato de cocaína con la que se consigue el efecto de forma prácticamente inmediata (30 segundos), intenso pero de breve duración (10-20 minutos) se continúan con la “bajada” caracterizada por: irritabilidad, disforia, algias difusas, etc. La rapidez de acción y la intensidad de los efectos son los responsables de la alta capacidad adictiva de la cocaína por vía intravenosa. La dependencia llega a ser tan intensa que, en ocasiones, el cocainómano se inyecta de forma continuada hasta caer agotado. El clorhidrato de cocaína no se puede consumir fumado pues se destruye por el calor.



**Figura 2. Cocaína clorhidrato,** muestra el aspecto que presenta la cocaína en su forma de clorhidrato (19)

**d) Cocaína base:**

Cocaína purificada resultante de tratar el clorhidrato de cocaína con una solución básica (amoníaco, hidróxido de sodio o bicarbonato sódico) y disolverlo posteriormente en éter

o agua. Existen dos formas de consumo, ambas inhaladas/fumadas (aspiración/inhalación de los vapores que se obtienen de la combustión de la sustancia sobre papel de aluminio a través de un tubo o en pipas especiales



**Figuras 3 y 4. Formas de administración de la cocaína,** muestran la forma de consumir las presentaciones de cocaína (Sulfato y clorhidrato), que son fumadas o inhaladas correspondientemente. (19)

- Base libre o “free base”.

Cocaína base preparada para inhalar/ fumar en cuya elaboración se han utilizado solventes volátiles (éter o acetona) a altas temperaturas.

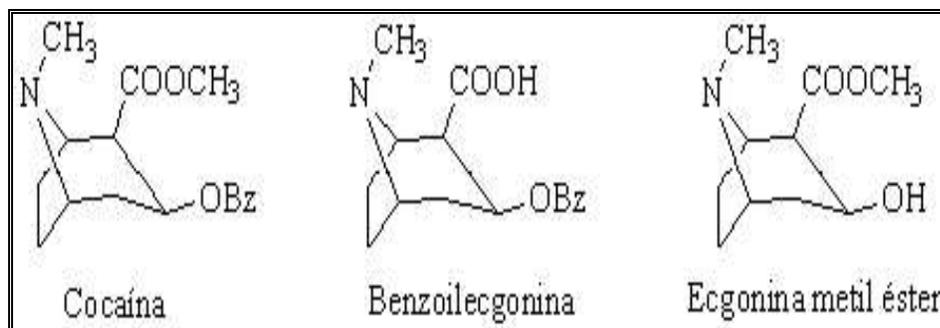
- Crack o “rock”. Cocaína base resultante de tratar el clorhidrato de cocaína con bicarbonato sódico y amoníaco. Se presenta en forma de microcristales, que al ser sometidos a la acción del calor emiten unos vapores que son inhalados. Se trata de un preparado altamente tóxico por la rapidez con la que alcanza el cerebro y la brevedad de su duración. Los efectos son prácticamente inmediatos (5 segundos), de gran intensidad (se dice que 10 veces superior a la cocaína esnifada) y muy fugaces (4-5 minutos) lo que obliga al sujeto a consumir de forma continua para evitar los síntomas de “*bajada*”. El crack produce una dependencia psicológica intensísima responsable del uso compulsivo y continuado a pesar de las graves complicaciones físicas y psicológicas asociadas. El nombre de crack viene del ruido de crepitación que producen los cristales cuando son sometidos a la acción del calor.

### **c. Aspectos farmacológicos.**

La cocaína (2-metil-3-benzoilecgonina) es un derivado del ácido benzoico, formado por esterificación de dicho ácido con la base nitrogenada metilecgonina. La farmacocinética de esta droga dependerá de la forma de presentación y consecuentemente de la vía de consumo. De acuerdo al tipo de sustancia que se consume esta presenta una concentración diferente y puede producir o no adicción, por ejemplo las hojas de coca cuya concentración de cocaína es de 0,5 a 1,5% y cuya vía de administración es la oral por masticado o infusión puede presentar un porcentaje en plasma de 20-30%, donde la velocidad de aparición de los efectos es lenta y la concentración máxima en plasma se alcanza a los 60 minutos, no desarrolla dependencia. La pasta de coca o sulfato base de cocaína tiene un porcentaje de cocaína entre el 40 y el 85% su forma de administración es la oral a través del fumado y el porcentaje en plasma es de 70-80% alcanzado a los 8-10 segundos siendo muy rápida la aparición de los efectos a pesar que estos solo duran entre 5 y 10 minutos y si produce el desarrollo de dependencia a corto plazo.

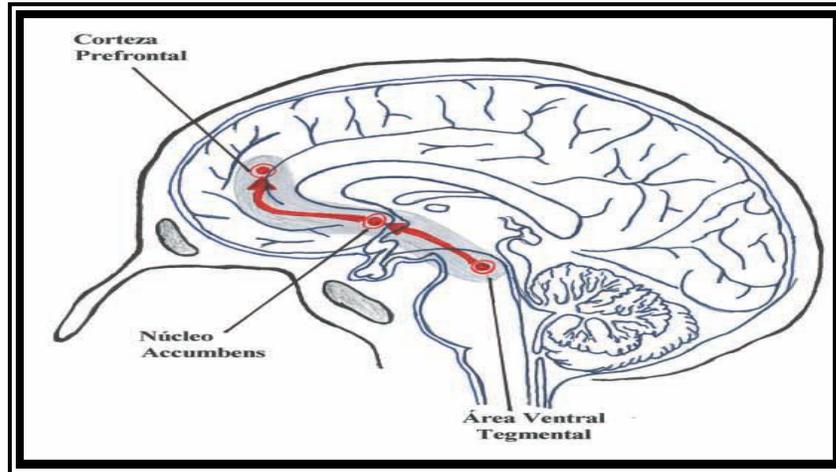
El clorhidrato de cocaína tiene un porcentaje de cocaína como tal del 12-75% puede ser administrado de diversas maneras entre ellas la vía tópica: ocular, genital, e intranasal (esnifada) donde el porcentaje en plasma es del 20-30% el efecto aparece relativamente rápido y la concentración máxima en plasma se hace presente a los 5-10 minutos produciendo dependencia a corto plazo. (19).

La cantidad de cocaína que llega al cerebro es máxima en las formas intravenosa e inhalada/fumada, mientras la forma esnifada es menos eficaz al ser más reducida la superficie de mucosa nasal y complicarse aún más por su efecto vasoconstrictor sobre la mucosa que dificulta la absorción. Una vez en el organismo la cocaína se distribuye ampliamente para ser metabolizada, fundamentalmente en el hígado, dando lugar a diferentes metabolitos entre los que se encuentran la metilesterecgonina y la benzoilecgonina, ambos solubles en agua que se van a excretar por orina. En torno al 5% de la cocaína se excreta sin metabolizar.



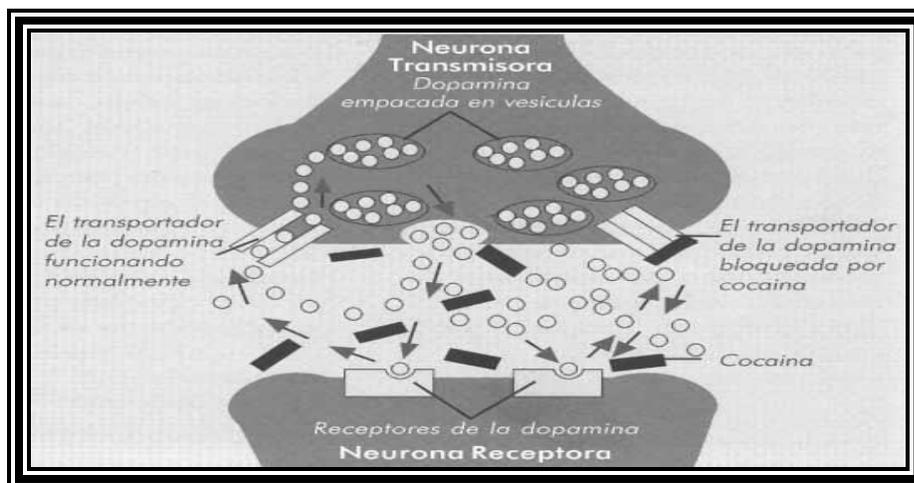
**Figura 5. Estructuras química de la cocaína y metabolitos principales** muestra las estructuras químicas de la cocaína y de dos metabolitos. (20)

La cocaína actúa sobre el sistema nervioso central y periférico produciendo una estimulación generalizada asociada al efecto directo sobre neurotransmisores como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. En el sistema nervioso central su acción se dirige sobre estructuras situadas en la profundidad del cerebro (mesencéfalo) conocidas como Sistema Cerebral de Recompensa, entre las que se encuentran: Área Ventral Tegmental (AVT), Núcleo Accumbens (NA), Cortex Prefrontal (CP) entre otras. El consumo de cocaína activa el sistema cerebral de recompensa actuando sobre células nerviosas que utilizan como neurotransmisor a la dopamina. El AVT es el origen de neuronas que se proyectan a través del circuito límbico sobre el (NA) y corteza prefrontal (CP), zonas clave del cerebro a la hora de percibir las sensaciones placenteras o gratificantes, produciendo un incremento de la actividad dopaminérgica.



**Figura 6. Estructura del Sistema cerebral de recompensa, señala las estructuras del Sistema Nervioso Central, donde la cocaína ejerce su acción. (19)**

En las neuronas la cocaína favorece la liberación de dopamina al espacio sináptico a la vez que bloquea la recaptación presináptica. Para ello se une a la proteína transportadora de dopamina anulando su función y bloqueando el proceso normal de reciclaje de este neurotransmisor. El resultado es la acumulación de importantes cantidades de dopamina en la hendidura sináptica responsable de los efectos farmacológicos y tóxicos.



**Figura 7. Mecanismo de acción de la cocaína (NIDA: 01-4166 (S) - Enero 2001), señala el mecanismo de acción que tiene la cocaína en la sinapsis de las neuronas.**

Este alcaloide produce un incremento, dependiente de la dosis, en la frecuencia cardiaca y la presión arterial, aunado a un aumento de la excitación, rendimiento mejorado en las tareas de vigilancia y alerta, y sensación de confianza en si mismo y de bienestar. Las dosis altas inducen una euforia de duración breve, que en muchos casos va seguida del deseo de obtener más fármaco. Pueden ocurrir actividad motora involuntaria, conducta estereotipada y paranoia, después de dosis repetidas. Entre los consumidores crónicos intensos se observan irritabilidad y mayor propensión a la violencia.

La vida media plasmática de cocaína es de cerca de 50 min, pero los consumidores de la forma inhalable (crack) desean de manera típica mas cocaína después de 10 a 30 min. Las administraciones intranasal e intravenosa inducen también una euforia más breve que lo que cabria esperar por las concentraciones plasmáticas de la sustancia, lo que sugiere que la terminación del estado eufórico y la reanudación de la búsqueda de cocaína se relacionan con la concentración plasmática decreciente.

#### **d. Farmacocinética del consumo de cocaína (20, 21, 33)**

##### **a) Absorción**

El consumo de cocaína se realiza básicamente por vía intranasal y fumándola, siendo menos frecuentes otras vías como la oral.

Fumar la cocaína produce una absorción casi equivalente a la administración intravenosa, con un pico de concentración en sangre a los 5 min. El proceso depende de la técnica y la temperatura de volatilización. En este proceso se emplea cocaína base porque la sal (clorhidrato) se destruye en una cantidad significativa, no siendo efectivo el proceso. Fumar la cocaína mezclada con tabaco produce concentraciones bajas de cocaína.

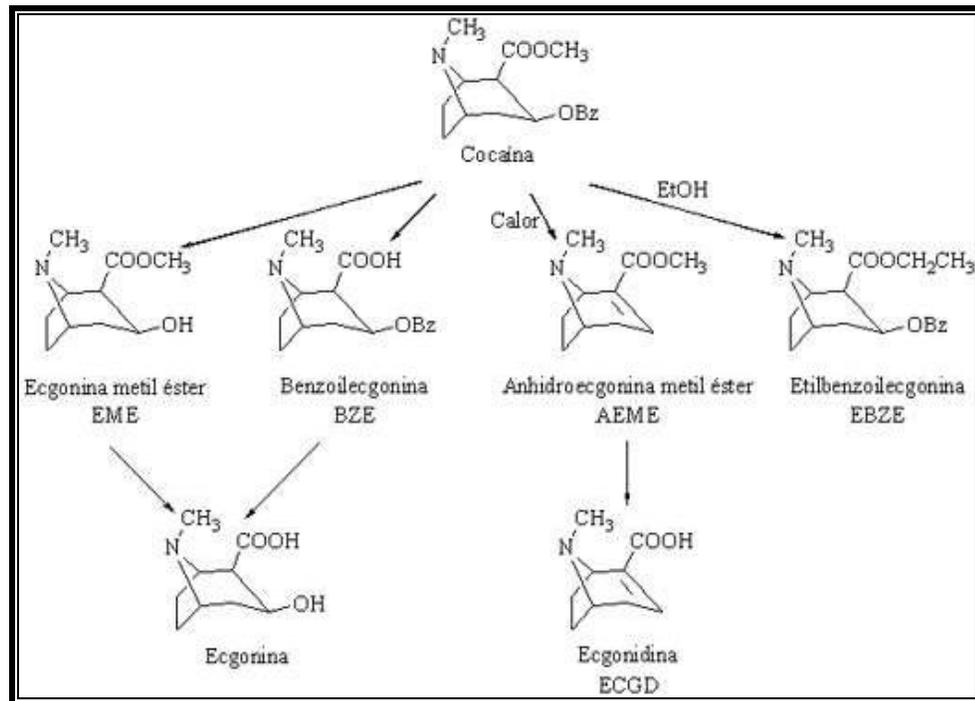
La vía intranasal es muy efectiva, casi un 95% de biodisponibilidad. Su inconveniente es que la concentración máxima en sangre, que es mucho menor que para otras formas de administración, no se alcanza hasta los 30 min.

La vía oral no es una forma tradicional para su consumo aunque cada vez es más popular. Tiene una biodisponibilidad baja y tarda aproximadamente 1 hora en conseguir la concentración máxima en sangre.

#### **b) Metabolismo**

La cocaína se metaboliza rápidamente y en una gran proporción tanto por vía enzimática como química. El metabolito principal es la benzoilecgonina (BZE) seguido del éster metílico de la ecgonina (EME). El resto de metabolitos se detectan en concentraciones mucho menores. La vía metabólica principal de la cocaína consiste en la hidrólisis de cada uno de sus dos grupos éster. La benzoilecgonina, producida por perderse el grupo metilo, representa el metabolito urinario principal y se encuentra en la orina durante dos a cinco días después de un festín. En consecuencia, las pruebas de benzoilecgonina resultan útiles para identificar el consumo de cocaína; los grandes consumidores tienen cantidades detectables de metabolito en la orina hasta durante 10 días después de haberse dado un festín con este alcaloide.

Otras sustancias de interés son aquellas que se forman cuando se produce el consumo concomitante de cocaína y alcohol etílico, destacando la etilbenzoilecgonina o cocaetileno (EBZE), y durante la pirolisis cuando la cocaína se fuma, la sustancia más característica es el éster metílico de la anhidroecgonina (AEME) y su metabolito, la ecgonidina (ECGD).



**Figura 8. Principales metabolitos de la cocaína,** señala el metabolismo que sufre la cocaína y los principales metabolitos que son resultado del mismo. (20)

### c) Eliminación

Las sustancias que se suelen emplear para determinar consumo de cocaína son la benzoilecgonina y el éster metílico de la ecgonina. Si se emplea un valor de corte de 300 ng/ml, el tiempo de detección de la benzoilecgonina es de 1 a 4 días.

Tras la administración por vía intravenosa, intranasal o fumada, la cantidad de cocaína que se excreta en la orina es de 1-9%, la de benzoilecgonina de 35-54% y la del éster metílico de la ecgonina de 32-49%. La concentración de este último es mucho mayor si la ingestión es por vía oral.

#### **e. Intoxicación con cocaína (19, 20, 22)**

Al hablar de intoxicación por cocaína nos referimos al síndrome clínico agudo, más allá de los efectos fisiológicos producidos por esta droga, que puede llegar a comprometer la vida del sujeto. En el caso de la cocaína hemos de considerar una serie de elementos de suma importancia en el inicio, intensidad, evolución y resolución del cuadro tóxico como:

- Tipo de preparado de cocaína causante de la intoxicación.
- Contaminantes que incluye el preparado consumido.
- Vía de consumo.
- Ambiente de consumo.

Los signos físicos son los característicos de una descarga simpática y han sido descritos con anterioridad: taquicardia, hipertensión, midriasis, hipertermia, temblor, diaforesis, etc., que pueden expresarse en su máxima intensidad dando lugar a complicaciones como:

- Arritmias cardíacas, infarto agudo de miocardio, fibrilación ventricular, fallo cardíaco.
- Hemorragias cerebrales e ictus.
- Crisis comiciales con pérdida de conciencia.
- Disnea, fallo respiratorio y asfixia.
- Síndrome hipertérmico, Insuficiencia Renal y Fallo metabólico generalizado.

A estos se suman alteraciones psicopatológicas relacionadas con la exacerbación de los efectos producidos por la cocaína sobre el sistema nervioso central. La euforia se intensifica apareciendo verborrea, conductas repetitivas, agitación psicomotriz y deterioro de la capacidad de juicio. Son muy frecuentes las alucinaciones visuales, auditivas y táctiles (Signo de Magnan: parásitos que corren por debajo de la piel) junto a la ideación delirante paranoide (autorreferencial) con nivel de conciencia normal y juicio de la realidad intacto. En estas condiciones el sujeto puede presentar una intensa agresividad y violencia, siendo frecuente la implicación en peleas, accidentes de tráfico

por conducción temeraria, etc. Este cuadro se complica, con frecuencia, por la existencia del consumo concomitante de otros tóxicos como el alcohol.

A dosis elevadas puede presentarse un episodio de delirium en el que destacan: confusión, desorientación, lenguaje incoherente y ansiedad (crisis de angustia).

#### **f. Complicaciones psico-físicas asociadas al consumo de cocaína**

La cocaína posee una elevada toxicidad, pudiendo afectar a prácticamente la totalidad de los órganos de nuestro cuerpo y producir múltiples problemas de salud relacionados tanto con el uso agudo como con el continuado/crónico; sin olvidar la vía de administración, elemento fundamental en la aparición de unas u otras patologías. Entre los problemas físicos a nivel cardiovascular podemos citar al infarto agudo de miocardio, arritmias, miocarditis, endocarditis, pneumopercardio, rotura aortica, en el sistema respiratorio se puede provocar con el consumo la perforación del tabique nasal, el dolor torácico, disnea, hemorragia pulmonar, edema agudo de pulmón, y el síndrome conocido como “Crack Luna” que es el síndrome de pulmón por cocaína. A nivel obstétrico puede producirse el aborto espontáneo, desprendimiento placentario, mala implantación del ovulo fecundado, anomalías congénitas fetales, a nivel neurológico la cocaína puede provocar accidentes cerebro vasculares, isquemia cerebral transitoria, vasculitis cerebral, crisis convulsivas, a nivel digestivo el consumo digestivo puede ocasionar problemas como isquemia intestinal, necrosis hepática aguda y pancreatitis aguda entre otras. En el sistema endocrino las complicaciones que ocasiona el consumo de cocaína son: ginecomastia, impotencia, anorgasmia, galactorrea, amenorrea, infertilidad y en la función renal este consumo puede provocar fallo renal agudo. (19).

El consumo agudo o crónico de cocaína también afecta al área psíquica pudiendo producir un conjunto de trastornos psicopatológicos como ser: trastornos depresivos, psicosis paranoide y trastornos de ansiedad. Los trastornos depresivos se asocian tanto con el consumo agudo como en los consumidores crónicos, en ellos domina la tristeza, la irritabilidad, el agotamiento general y la ideación suicida.

La psicosis paranoide es una de las complicaciones más habituales asociadas al consumo de cocaína, ya sea agudo o crónico y muy especialmente en los consumidores que utilizan la vía intravenosa y fumada (base libre). Suele estar precedida por un periodo de suspicacia, recelo e irritabilidad que se continúa con la presentación de ideas delirantes paranoides con contenidos de perjuicio y de celos. Son habituales los delirios en los que se sienten perseguidos o vigilados por la policía o por personas que quieren sustraerles la droga. Es importante mencionar también al llamado fenómeno de sensibilización, responsable de que tras un primer cuadro psicótico inducido por cocaína exista una mayor probabilidad de que éste se repita con mayor gravedad y asociado al consumo de una menor cantidad de droga.

Los trastornos de ansiedad, principalmente crisis de angustia o de pánico, se caracterizan por la aparición súbita de aprensión, miedo intenso o terror acompañados, entre otros, de síntomas como: palpitaciones, incremento de la frecuencia cardíaca, sensación de ahogo o falta de aire, nudo en la garganta, sudoración, opresión en el pecho, náuseas, inestabilidad, mareo o desmayo, miedo a perder el control o volverse loco y de forma muy llamativa por un miedo desmesurado a morir.

#### **g. Análisis toxicológico (19, 24,25)**

El análisis toxicológico para establecer consumo de cocaína puede realizarse en diversas muestras biológicas las más comunes son sangre y orina, sin embargo actualmente también se puede determinar consumo en una muestra de cabellos, cabe señalar, que la detección de metabolitos de cocaína en el cabello es una alternativa a las opciones actuales de los métodos en orina y sangre. O, si se quiere, es un método complementario que ofrece ventajas específicas:

- El análisis de cabello para detectar drogas va en relación con el crecimiento de éste pudiendo determinar el consumo en términos de varios meses. Amplía, por tanto, la ventana de detección y proporciona información sobre el tiempo de consumo.

- Es prácticamente imposible de falsear ya sea por abstinencia temporal o adulteración. Por otra parte, el lavado externo del cabello no afecta de ninguna manera las trazas de drogas ilícitas que se encuentran en la médula de éste que es donde se almacena la droga.
- La estabilidad de la muestra que permite conservarla casi indefinidamente a temperatura ambiente. El pelo no se afecta por la descomposición como los fluidos biológicos u otros tejidos blandos. Sólo se altera si se lo quema o trata con ácidos fuertes. Su fortaleza está determinada por la síntesis proteica dentro de las células de la matriz pilosa.
- La toma de la muestra puede realizarse sin invadir la privacidad (intimidad) del individuo. (23)

#### **h. Toma de muestra y almacenamiento (20,21, 22)**

El análisis de cocaína en muestras biológicas es complicado debido a su labilidad en las matrices biológicas.

La transformación en benzoilecgonina se produce por hidrólisis enzimática y química del éster metílico. Esta última se produce cuando el pH es mayor que 7.

Sin embargo, el éster metílico de la ecgonina se produce sólo por hidrólisis enzimática del grupo benzoilo. Esta rotura se produce tanto por la colinesterasa plasmática como por la hepática.

Debido a que el intervalo post-mortem puede ser bastante amplio la hidrólisis de la cocaína puede ser apreciable, disminuyendo su concentración de tal forma que incluso puede llegar a ser indetectable.

#### **a) Muestra de sangre**

La cocaína es especialmente vulnerable a la hidrólisis en las muestras que contienen colinesterasa. Esto incluye sangre y plasma. Si la muestra se conserva refrigerada o congelada la cocaína es estable al menos 48 horas. Si además se le añade un inhibidor de

la colinesterasa y se ajusta el pH los analitos se mantienen durante más tiempo (Toennes, SW y col., 2001).

El analito mayoritario en las muestras sanguíneas es la benzoilecgonina.

En cuanto a la concentración de EME (éster metílico de ecgonina) es interesante comentar que es baja cuando la administración es intranasal, intravenosa y cuando se fuma, mientras que tras la administración oral, la concentración puede llegar a ser hasta cuatro veces la de la cocaína.

#### **b) Muestra de orina**

Los cambios que se producen en la orina no son tan críticos como en la sangre. Aunque la concentración de cocaína sí puede sufrir pérdidas significativas por hidrólisis química, las de BZE y EME, compuestos mayoritarios en este tipo de muestras, son estables al menos 45 días si la muestra se conserva refrigerada o congelada.

Este último suele estar presente en concentraciones apreciables pudiendo incluso llegar a superar a las de la BZE.

El éster metílico de la anhidroecgonina puede encontrarse en orina en concentraciones similares a las de la cocaína cuando ésta se fuma.

#### **c) Muestra de cabello (25)**

Esta muestra ofrece ciertas ventajas a la hora del análisis en comparación con las muestras de conveniencia como lo son la orina y la sangre, entre estas ventajas están de que se trata de una muestra que no puede sufrir alteración ya sea por agentes químicos, también permite una toma de muestra en cualquier momento y sin invadir las barreras de protección propias del organismo, al mismo tiempo nos proporciona un historial de consumo de larga data, de acuerdo al crecimiento promedio del cabello se puede llegar a establecer el consumo que tuvo el paciente.

#### **d) Muestra de humor vítreo.**

Se suele considerar que el humor vítreo, debido a su protección, sufre pocas alteraciones post-mortem. Esto no es verdad para la cocaína. La concentración de ésta se altera tras la muerte, pudiendo aumentar al menos tres veces (McKinney, PE y col., 1994).

Sin embargo, la concentración de benzoilecgonina, el analito mayoritario, no sufre dicha alteración.

#### **e) Muestras de sudor y saliva.**

La cocaína se encuentra en mayor concentración en la saliva que en el plasma, con una relación saliva: plasma de 2:1. Cuando la administración es intranasal o fumada, debido a la contaminación de la cavidad oral, se pueden obtener diferencias aún mayores entre las concentraciones (Cone, EJ y col., 1997).

La concentración de cocaína en saliva es superior a la de la benzoilecgonina debido a su lipofilia (Kato, K y col., 1993). En las muestras de sudor la cocaína también es el compuesto predominante. Esto contrasta con las concentraciones que se encuentran en plasma y orina en los que la benzoilecgonina suele ser el compuesto mayoritario (Cone, EJ, 1995).

### **4. Alucinógenos. Cannabinoides (Marihuana) (26)**

#### **a. Uso de los cannabinoides a través de la historia**

La Cannabis Sativa ha sido utilizada con fines industriales, medicinales y/o recreativos desde la Antigüedad. Sin embargo, la investigación sobre sus principios activos es relativamente reciente. Su uso fue conocido en China hace unos cinco mil años. Fue utilizada para la obtención de fibra y de aceite. Sus propiedades curativas aparecen reflejadas en varios tratados médicos de una notable antigüedad. En la India, formaba parte de algunos rituales religiosos y fue utilizado por sus propiedades curativas, práctica que se ha conservado hasta muy recientemente.

Los árabes lo utilizaron en medicina y a nivel recreativo. Sin embargo, su popularidad no fue la misma en cada uno de los países de cultura islámica, llegando incluso a estar prohibido en situaciones históricas concretas.

Durante el siglo XIX, la presencia colonial inglesa en la India y la expedición de Napoleón a Egipto, sirvió para la difusión por Europa, y posteriormente por los Estados Unidos, de las aplicaciones médicas y lúdicas del cannabis. Su uso en la práctica médica fue declinando a lo largo del siglo XX, ante la aparición de otros compuestos con mayor eficacia terapéutica. El primer cannabinoide aislado de la *Cannabis sativa* fue el cannabinoide (CBN) (Wood, Spivey y Easterfield, 1899). Pero su estructura no fue correctamente caracterizada hasta varios años después (Adams, Baker y Wearn, 1940a). El cannabidiol (CBD) fue aislado algunos años más tarde (Adams, Hunt y Clar, 1940b), y fue caracterizado posteriormente por Mechoulam y Shvo (1963). Los estudios realizados con ambos compuestos indicaron que ninguno de ellos podía ser el responsable principal de los efectos alucinógenos del cannabis.

El  $\Delta^9$ -THC, que es el principal componente psicoactivo del cannabis fue caracterizado en la década de los sesenta (Gaoni y Mechoulam, 1964). Este descubrimiento abrió las puertas a la investigación científica de las propiedades biológicas y médicas de la marihuana y sirvió para el desarrollo de derivados con capacidad terapéutica, en los que se trató de separar las propiedades farmacológicas de los efectos psicoactivos. En 1972, el Congreso de los Estados Unidos creó el “National Institute on Drug Abuse” (NIDA) para la prevención y el tratamiento de las drogas de abuso. Uno de sus objetivos fue el desarrollo de un programa de investigación sobre las propiedades médicas y biológicas de la marihuana. Con ello, se abrió una nueva etapa en el conocimiento de los cannabinoides

#### **b. Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos (27)**

Las variaciones ambientales modifican la proporción de componentes psicoactivos presentes en la *Cannabis Sativa* entre los que destaca el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC).

En los últimos años, la investigación genética y el desarrollo de técnicas de cultivo hidropónico en invernadero han permitido aumentar el contenido en THC de algunas variedades de la planta. Se han identificado en la planta más de cuatrocientos compuestos químicos, entre los que unos sesenta constituyen el grupo químico de los cannabinoides, al que pertenece el THC. La caracterización de su estructura química ha permitido el diseño en el laboratorio de análogos que han sido de gran utilidad en el estudio fisiológico y farmacológico de estos compuestos. Las sucesivas modificaciones de su estructura han llevado a la síntesis de derivados relacionados con alguna de las acciones farmacológicas atribuidas a los cannabinoides, evitando sus efectos psicotrópicos. Existen diversas vías para la entrada de los cannabinoides al organismo, que influyen sobre el grado de absorción y la velocidad de difusión. Dado su marcado carácter hidrófobo, se almacenan en el tejido adiposo y solo una mínima proporción tiene acceso directo al cerebro. Su lenta liberación desde este tejido prolonga su presencia en sangre y su actuación sobre el organismo durante varios días.

La actuación de cada uno de los cannabinoides sobre el organismo puede modificarse por los otros compuestos que lo acompañan en dependencia del tipo de preparado de la *Cannabis Sativa* consumido. Las interacciones entre estos compuestos pueden ser de tipo sinérgico, aditivo o antagónico.

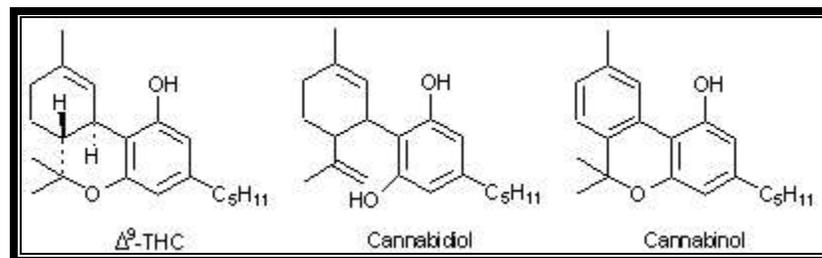
Al hablar del cannabis hacemos referencia a una mezcla muy compleja de productos procedentes únicamente de la planta *Cannabis sativa L.* En dicha mezcla se han llegado a identificar más de cuatrocientos componentes, lo que dificulta la investigación y la interpretación de los resultados.

El principal componente psicoactivo del cannabis es el delta-9-tetrahidrocannabinol (d-9-THC), identificado desde 1964. Otros compuestos relevantes son el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). Se admite que la concentración típica de THC en un “porro” oscila entre 5 y 150 mg, cuya biodisponibilidad (fracción de THC en el cigarrillo que pasa a sangre) está entre el 5 y el 24 por ciento (entre 0,25 mg y 30 mg),

considerándose que para producir un breve efecto embriagante en consumidores ocasionales son suficientes 2 a 3 mg.

El  $\Delta^9$ -THC es el cannabinoide con mayor potencia psicoactiva, por lo que estas propiedades en una muestra de cannabis dependerán de su contenido en este compuesto, presenta propiedades hidrófobas por lo que es muy soluble en lípidos. Esto le confiere unas características, en relación con su distribución en el organismo y con su eliminación, que le diferencian de otras drogas de abuso.

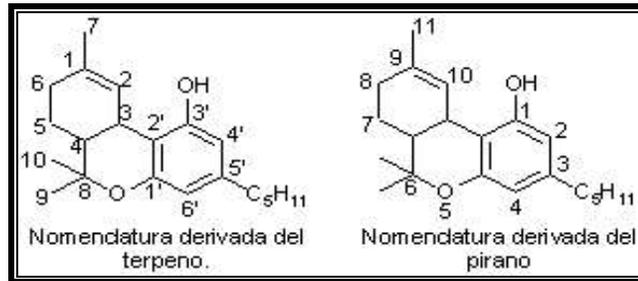
La concentración de THC en las plantas de marihuana oscila desde un 8% en la hoja desecada que se vende en la calle, hasta un 15 a 60% en las preparaciones resinosas concentradas como el hachís y el aceite de hachish, respectivamente. La parte de la planta que contiene mayor cantidad de THC son los brotes florecientes de la parte superior y en menor cantidad las hojas, tallos y semillas.



**Figura 9. Estructura de los cannabinoideos,** hace referencia a la estructura química del delta-9- tetrahidrocannabinol y sus metabolitos. (20)

Estos compuestos se caracterizan por poseer una estructura carbonada que responde a un esquema tricíclico de dibenzopirano.

Existen dos sistemas de nomenclatura con diferente numeración de los anillos de los cannabinoideos; la primera los considera derivados de terpenos, la segunda como derivados del pirano. Esto hace que el  $\Delta$  1-THC de nomenclatura terpénica sea equivalente al  $\Delta$  9-THC de la piránica.



**Figura 10. Nomenclatura de los cannabinoides,** hace referencia a las diferencias de numeración en las nomenclaturas terpenica y piránica respectivamente. (20)

### c. Efectos farmacológicos de los cannabinoides (31)

Aunque la mayor parte del conocimiento actual sobre los mecanismos de acción de los cannabinoides se ha desarrollado en modelos animales, los efectos finales de estos compuestos en el humano difieren de los efectos que pueden observarse en animales, en especial los conductuales y psicológicos. Los cannabinoides presentes en el humo de la marihuana provocan un amplio rango de efectos somáticos en el humano, en el aparato cardiovascular (taquicardias supra ventriculares y alteraciones en el ECG), aparato respiratorio (efectos irritativos, a pesar de las propiedades bronco dilatadoras de los cannabinoides), y en el ojo (efectos irritativos debidos al humo y disminución de la presión intraocular). La exposición crónica produce además, alteraciones endocrinológicas y metabólicas. Los efectos conductuales de estas drogas en el humano varían en función del estado previo del sujeto y de sus expectativas, y van desde la euforia y sensación de bienestar hasta el desarrollo de patologías psiquiátricas.

### d. Farmacocinética y toxicología del cannabis (28- 30)

El principal componente psicoactivo del cannabis es el  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) y, en menor cantidad y ligeramente menos potente, el  $\Delta^8$ -THC, aunque la planta del cannabis contiene al menos 60 cannabinoides distintos entre los 400 compuestos químicos identificados (Dewey, 1986).

Cuando se fuma, la dosis mínima de THC necesaria para producir efectos farmacológicos está entre 2 mg y 22 mg. La dosis que induce la aparición de efectos psicoactivos depende de la frecuencia del consumo (Martin, 1986). Los fumadores ocasionales pueden obtener efectos psicoactivos con una dosis de 2-3 mg (aproximadamente un cigarrillo). Los fumadores habituales pueden necesitar 5 o más cigarrillos para desarrollar manifestaciones psicoactivas. Sólo el 3% del THC circula libre en el plasma, lo que explica que sólo una pequeña proporción penetre en el sistema nervioso central (alrededor del 1%). Una vez entra en el sistema nervioso central, el THC se concentra sobre todo en tálamo, núcleo estriado, amígdala, hipocampo, septum y cortex. (Harris S.L. and Martin W. D. ,1991). Los cannabinoides actúan en un receptor cerebral específico, que está ampliamente distribuido en regiones cerebrales implicadas en la cognición, memoria, percepción del dolor y en la coordinación motora. Estos receptores se activan mediante un ligando endógeno, la anandamida, que tiene menor potencia y menor duración que el THC. Precisamente, debido a la incertidumbre sobre el contenido de THC y por tanto la cantidad real que se absorbe, el consumo excesivo de cannabis se define en función del patrón de consumo (diario o casi diario) y no de la dosis que teóricamente se consume (Adams and Martin, 1996). Aunque al igual que en el caso del tabaco, existe la posibilidad de sufrir una exposición pasiva al humo del cannabis, se considera muy difícil que esta fuente de exposición produzca concentraciones plasmáticas o urinarias lo suficientemente elevadas como las que se detectan en los fumadores activos de cannabis.

### **Absorción (19, 22, 27)**

Los cannabinoides pueden ingresar en el organismo de varias formas:

- *Vía inhalatoria*

Por inhalación del humo procedente de pipas de agua o de cigarrillos, lo que produce una rápida absorción. Fumar el cannabis es la forma más habitual de consumo, con una absorción más rápida que por vía oral. Su máximo de concentración en plasma se

produce a los pocos minutos, siendo la cantidad absorbida mucho mayor que con la ingestión (biodisponibilidad 14-50%). Obviamente, dicha cantidad dependerá de la técnica de fumado empleada y de cuanto se inhala.

Esto se explica porque en parte el THC en la marihuana se encuentra en forma de ácidos, a los que se denomina ácidos tetrahidrocannabinólicos. Éstos ácidos se descarboxilan, transformándose rápidamente en THC, cuando son sometidos a alta temperatura al quemar el cigarrillo. En este proceso también se produce la destrucción parcial de estos ácidos y del THC.

- Vía oral

Por ingestión oral de bebidas o alimentos sólidos, con una absorción más lenta, lo que retrasa la manifestación de sus efectos.

La ingestión de las hojas frescas de la planta no conlleva una absorción significativa de THC ya que, como se ha dicho anteriormente, gran parte del THC se forma por procesos de descarboxilación cuando se calientan o queman las hojas. Además dicha concentración disminuye debido al primer paso metabólico que sufre en el hígado.

La ingestión de dulces u otros productos cocinados empleando semillas o aceites de la planta de Cannabis, popular en algunos países, es ineficiente aunque un consumo prolongado puede dar valores por encima del valor de corte de los inmunoensayo. Se estima que la biodisponibilidad tras la absorción oral es del 6%. Esto significa que el resto o no se absorbe o se metaboliza antes de pasar a la sangre. Sin embargo, la actividad es mayor a la esperada por la concentración de THC. Esto se debe a la mayor formación del 11-hidroxi-THC (THC-OH), que también es activo. El pico de concentración de THC se produce entre 1 y 5 horas después del consumo (lo habitual es 60-90 min).

Por medio de aerosoles o pulverizadores, para evitar los efectos perjudiciales asociados al humo.

- Vía ocular

La administración ocular tópica de los cannabinoides ha presentado algunos problemas, debido al carácter hidrófobo de estos compuestos. Este problema ha sido solucionado

con la reciente aparición de compuestos, como las ciclodextrinas, que permiten la solubilización de los lípidos en disolventes polares (Green, 1999). Los estudios sobre la biodisponibilidad del THC muestran considerables diferencias entre la vía pulmonar y la oral. Fumar parece ser el método más eficaz de administrar la droga.

- Vía rectal

Para evitar los problemas de absorción y las primeras etapas de degradación asociadas a su ingesta oral. La administración del THC en supositorios se ha realizado en forma de la prodroga hemisuccinato de THC. Tras la hidrólisis de este compuesto, se eleva rápidamente la presencia de THC en sangre. Estos niveles son dosis-dependientes y permanecen estables durante periodos prolongados de tiempo, que pueden llegar a alcanzar las 24 horas, lo que ampliaría el periodo entre tomas. Este tipo de administración parece la más idónea para aquellos pacientes que tengan náuseas y vómitos.

- Vía intravenosa

Que requiere la disolución del THC en alcohol y su mezcla con una infusión salina, lo que la convierte en poco práctica para la medicina general. Los preparados de la Cannabis Sativa (hachís, marihuana), se consumen principalmente en forma de cigarrillos, por lo que son absorbidos por los pulmones, acompañados por los otros componentes del humo.

El grado de absorción depende de diversos factores:

- Del tipo de preparación utilizada, lo que implica la presencia en mayor o menor cantidad de diferentes tipos de cannabinoides y de otros compuestos químicos;
- De la combustión de la mezcla, como demuestra el hecho de que los cannabinoides ácidos se descarboxilan con bastante rapidez cuando están expuestos al calor;
- Del tiempo empleado en fumarlo ya que la duración de la inhalación y de la retención del aliento tras la aspiración, dan lugar a diferentes tiempos de contacto entre las

sustancias presentes en el preparado y las vías respiratorias del individuo que las consume (Aguirell y cols., 1986).

Por ejemplo, en estudios realizados con fumadores de marihuana, se ha visto que el volumen contenido en una “calada” produce cambios significativos en los niveles plasmáticos de THC y en los efectos subjetivos psicotrópicos, y que estos cambios están relacionados más con la dosis inhalada que con el tiempo que el humo permanece en los pulmones (Azorlosa, Greenwald y Stitzer, 1995).

### **Distribución**

En cuanto a su distribución en los tejidos corporales, el THC es captado del plasma en un 70% por los tejidos y el resto es metabolizado (Hunt y Jones, 1980). Este reparto está limitado por la baja concentración de su forma libre en sangre, por lo que depende del flujo sanguíneo. Dada su alta lipofilidad penetra rápidamente en los tejidos, encontrándose altas concentraciones en aquellos que están altamente vascularizados. Tras la administración aguda de THC marcado con C14 se observa una acumulación apreciable de radioactividad en pulmón, hígado, riñón, corazón, estómago, bazo, tejido adiposo marrón, placenta, corteza adrenal, tiroides, pituitaria y glándula mamaria. El marcaje es más bajo en cerebro, tejido fetal y testículos (King, Teale y Marks, 1976; Harvey, 1999). Posteriormente se redistribuye al tejido adiposo, siendo este tejido junto con el bazo sus principales depósitos tres días después de su ingesta (Rewich, Roher y Vandaris, 1979). La droga puede tardar varias semanas en ser totalmente eliminada tras el cese de su administración (Kreuz y Axelrod, 1973). Como consecuencia de su retención en estos reservorios hidrófobos se enlentece la penetración del THC en el cerebro, donde su concentración y la de sus metabolitos es relativamente baja (aproximadamente un 1% de la concentración plasmática máxima). En experimentos en los que se administra THC marcado con 14C, la radioactividad aparece asociada principalmente a núcleo caudado, putamen, puente, tálamo, amígdala, hipocampo, y corteza frontal y parietal.

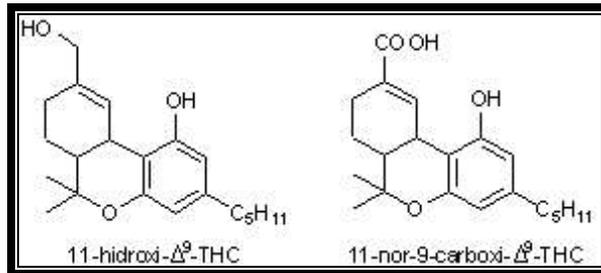
A nivel subcelular, el  $\Delta^9$ -THC está muy concentrado en fracciones particuladas como las mitocondrias y los sinaptosomas. No aparecen diferencias significativas entre la afinidad del  $\Delta^9$ -THC o de su metabolito, el 11-hidroxiTHC en estas fracciones (Magour y cols., 1976). Estos dos compuestos son los que en mayor proporción parecen acumularse en los tejidos, aunque también se ha descrito la presencia en el tejido adiposo del 8,11-dihidroxi- THC. Una sustancial proporción de la droga aparece conjugada con ácidos grasos, sobre todo en la fase final del almacenamiento (Leighy, Fentiman y Foltz, 1976).

La paulatina liberación del THC, desde estos almacenes tisulares a la sangre, enlentece la caída de los niveles plasmáticos de este compuesto, tras el cese de su administración. Esto prolonga su presencia en sangre y la posterior entrada al cerebro. Esta podría ser la explicación de la ausencia de un síndrome de abstinencia, tras la suspensión de su ingesta, a diferencia de lo que ocurre en la adicción a opiáceos (Aguirell y cols., 1986).

Los primeros estudios realizados para conocer el tiempo de aclaramiento medio en los consumidores crónicos indicaban valores entre 19 y 27 horas y era dos veces más rápida que en las personas que no tenían experiencia en su consumo (Lemberger y cols., 1971). En otros estudios no se corroboraron estas diferencias. Los trabajos realizados posteriormente, utilizando técnicas de ensayo más sensibles sugirieron que en un fumador crónico la vida media del THC está entre 3 y 5 días (Johansson y cols., 1988).

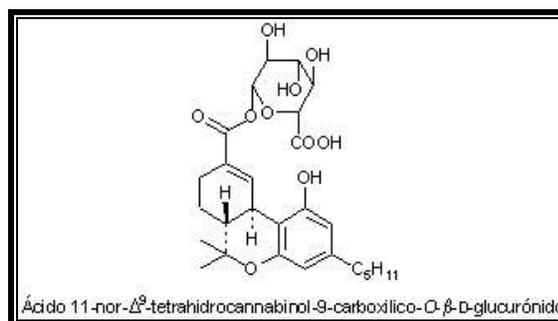
### **Metabolismo y excreción**

En el hombre, la práctica totalidad de los cannabinoides absorbidos se biotransforman en los microsomas hepáticos a sus derivados hidroxilados. Posteriormente, estos se oxidan a derivados dihidroxilados y carboxilados. Esto hace que tengan un metabolismo complejo. Como ejemplo, al THC se le han identificado más de 20 metabolitos pero sólo dos tienen importancia, el 11-hidroxi- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC-OH) y el 11-nor-9-carboxi- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC-COOH).



**Figura 11. Metabolitos principales del THC en el organismo** hace referencia a la estructura química de los principales metabolitos de la marihuana que se encuentran en el organismo después del consumo. (20)

Estos dos metabolitos se detectan en las matrices biológicas. De ellos, sólo el hidroximetabolito tiene efectos psicoactivos. Tanto los compuestos primarios como sus respectivos metabolitos procedentes de las reacciones de fase I, mayoritariamente, no se excretan en su forma libre sino conjugada con el ácido glucurónico. En la orina el THC-COOH se encuentra, casi en su totalidad, conjugado formando su éster glucurónico



**Figura 12. Estructura del glucurónido del THC-COOH,** hace referencia a la estructura química de excreción de un metabolito conjugado del cannabis. (20)

Si se estudian las concentraciones relativas entre el THC y el THC-COOH se observa que:

- En los fumadores activos el THC-COOH predomina sobre el THC desde los 20-30 min. después de fumar, mientras que en los pasivos el THC predomina hasta las cuatro

horas, lo que indicaría una estimulación de los mecanismos metabólicos detoxificantes en el fumador activo. El cannabinoil (CBN) y el cannabidiol (CBD) sufren una biotransformación similar a la del THC.

Los mecanismos de eliminación del  $\Delta^9$ -THC son bastante conocidos tanto en animales de experimentación como en el ser humano. Solo una mínima cantidad de este compuesto es eliminada del cuerpo en su forma original, mientras que la mayor parte aparece en forma de metabolitos en heces (un 68%) o en orina (12%). La droga está también presente en otros tejidos y fluidos biológicos como el pelo, la saliva y el sudor. La mayor parte del metabolismo ocurre en el hígado, aunque también puede producirse en otros órganos como el pulmón y el intestino. De ésta, en su mayor parte, se reabsorben en el tubo digestivo. Esta circulación entero hepática es la responsable del retraso en la eliminación de los metabolitos activos y por tanto de su mayor vida media; entre 3 y 13 días; pudiéndose detectar metabolitos hasta 72 días después del último consumo. Este retraso en la eliminación hace que en consumidores habituales se produzca una acumulación de metabolitos.

En los fumadores crónicos de marihuana hay un aumento significativo en la cantidad secretada por orina (Aguirell y cols., 1986). En la orina hay una apreciable presencia de 11-OH-THC y una elevada concentración de ácido THC-11-oico, ambos en forma libre o conjugada (Willians y Moffat, 1980). La concentración de ácido THC-11-oico presente en orina humana no muestra una correlación apreciable con la presente en sangre (Huestis, Mitchell y Cone, 1996).

La concentración de cannabinoides en orina puede variar debido a diferentes razones; variaciones en la proporción del metabolismo, liberación de THC de grasas y tejidos y variación de la evacuación de la orina. La medida de la creatinina en orina se emplea para corregir las diferencias producidas por la función renal.

#### **e. Análisis toxicológico de laboratorio (25,29)**

Es posible detectar el consumo de cannabis analizando diversas muestras corporales. La detección de cannabinoides ha de interpretarse en función de las circunstancias en que se realizó el consumo, el análisis y la recogida de la muestra. Un resultado positivo, una vez excluida una reacción falsa, indican que ha habido exposición a cannabis. Sin embargo, como se deduce de las características farmacocinéticas del THC, en muy raras ocasiones será posible estimar la intensidad de la exposición. Por estos motivos un resultado positivo en una prueba de detección, únicamente indica la existencia de consumo o exposición previa. Existen diversos métodos de laboratorio para demostrar la presencia de cannabinoides. Los diversos métodos de laboratorio se diferencian en su sensibilidad, especificidad, complejidad y coste. La elección de un método de laboratorio depende de los objetivos de la prueba: control de un tratamiento deshabitador, selección de personal laboral, diagnóstico clínico, determinación en accidentes de tráfico o determinación en accidentes laborales.

#### **f. Toma de muestra y almacenamiento (20, 22, 24)**

La molécula de THC se degrada por oxidación, por temperaturas elevadas o sobre superficies activas como son el vidrio o el plástico.

##### **a) Muestra de orina.**

La orina es el fluido biológico que se prefiere a la hora de determinar la presencia de metabolitos de THC. En la orina se excretan muchos metabolitos pero el principal es el THC-COOH, tanto libre como conjugado como glucurónido. El análisis de orina tiene la ventaja de permitir detectar los metabolitos durante un periodo de tiempo relativamente grande. Estos metabolitos, al ser muy lipofílicos, se distribuyen ampliamente en los tejidos y se eliminan muy lentamente por la orina. De hecho, se pueden detectar durante varios días después de fumar un único cigarrillo y hasta 3 ó 4 semanas en el caso de un gran consumo.

A la hora de tomar la muestra y almacenarla hay que tener presente que el THC se une al vidrio y que dicha unión depende del área superficial de éste, de su pretratamiento y de la concentración del THC. La agitación fuerte inmediatamente antes del muestreo reduce la proporción unida, pero nunca más del 50%, por lo que se recomienda emplear material de vidrio tratado con trimetilsililo. De esta forma se reduce de forma significativa esta unión, al menos durante las cinco primeras horas.

Al agitar hay que tener cuidado porque los tapones de goma pueden reducir la concentración en más del 70% en tan sólo una hora de agitación.

#### **b) Muestra de sangre.**

Cuando se trabaja con muestras de suero o sangre se tiene la ventaja de que las concentraciones de cannabinoides no se afectan por las condiciones atmosféricas ni por la temperatura durante el transporte. Pueden aguantar 25 horas a 50 °C las primeras y a 60°C las segundas. [El suero a 60°C gelifica no pudiéndose extraer].

Tampoco se producen pérdidas significativas si se congela y descongela la muestra de forma repetida o se produce agitación, como la que ocurre en el envío, siempre y cuando se empleen tapones adecuados. Con respecto a la unión del THC sobre superficies activas, como los cannabinoides en sangre se encuentran unidos a proteínas, la interferencia producida por el vidrio se reduce de forma significativa, llegando a ser despreciable si se trata el material con trimetilsililo.

Se sabe que las muestras de sangre conservadas durante menos de 17 semanas no presentan variaciones significativas en la concentración. Por encima de este tiempo empieza a disminuir de forma significativa, no detectándose a las 23 semanas. Para suero ocurre lo mismo pero en 13 semanas. Superado este tiempo los resultados son irregulares, no detectándose después de 19 semanas de almacenamiento. Estas pérdidas no se pueden explicar por la degradación o por la adsorción a la superficie. Es más achacable a la mala extracción posiblemente por su unión irreversible a proteínas degradadas.

Cuando la muestra de sangre se encuentra en mal estado o hemolizada hay que tener cuidado porque aparentemente tanto el THC como el patrón deuterado se enlazan fuertemente a algún compuesto desconocido, no extrayéndose con los procedimientos normales, sobretodo líquido-líquido. En sangre, normalmente el THC-COOH es la especie mayoritaria y el THC se puede detectar en concentraciones menores (Considerando que se ha fumado, que es lo habitual, y que ha pasado más de 20 minutos desde el fumado).

**c) Muestra de cabellos (24)**

Los análisis de pelo se pueden utilizar como medio de diagnóstico para establecer la severidad de la drogadicción, es decir, distinguir entre consumo bajo, moderado o alto de drogas. Los análisis de pelo nos documentan del consumo de drogas por un individuo durante periodos de tiempo muy prolongados, cuya duración puede oscilar desde una semana a varios meses e incluso años, estando sólo limitada por la longitud del mechón estudiado. En este aspecto, el análisis del pelo es complementario al de orina, que proporciona un tiempo de diagnóstico, que puede oscilar entre doce horas (para ácido lisérgico LSD, por ejemplo) hasta treinta días (para un consumidor crónico de cannabis).

**d) Muestra de saliva**

Se conoce muy poco sobre las concentraciones relativas entre los distintos cannabinoides en la saliva, presentando los resultados grandes controversias. La presencia de THC en la saliva puede deberse a la contaminación de la cavidad oral durante el proceso de fumado. Nunca se ha logrado detectar THC-COOH ni THC-OH.

**e) Muestra de sudor**

Sólo se ha detectado el THC en concentraciones muy pequeñas. El THC-COOH nunca se ha detectado.

#### **f) Muestra de meconio**

La determinación de cannabinoides en meconio presenta dificultad analítica debido a la pequeña concentración en la que se encuentran presente. La ventaja que tiene es que amplía la ventana de tiempo a los últimos meses de gestación.

El compuesto mayoritario es el THC-COOH, que se encuentra mayoritariamente unido a glucurónidos. Con respecto al THC-OH, se sabe que se encuentra en una gran cantidad relativa si se compara con el THC-COOH presente en la muestra. Por ahora no se ha detectado THC en este tipo de muestras.

#### **g) Muestras de vísceras**

Las mayores concentraciones de cannabinoides se encuentran en tejido adiposo y los pulmones, siendo incluso mayores a las encontradas en sangre.

#### **g. Aspectos médico-legales**

Los dos motivos más frecuentes por los que se solicita la detección de cannabinoides en muestras orgánicas son para el esclarecimiento de la existencia de consumo de cannabis y para determinar la imputabilidad legal en un caso de accidente o agresión. En el primer caso una de las consideraciones a tener en cuenta es la posibilidad de un resultado falso positivo. En estos casos se puede utilizarse la técnica de cromatografía de gases/espectrometría de masas para confirmar los resultados. Otra posibilidad es que mediante el uso de técnicas de elevada sensibilidad se detecten concentraciones de cannabinoides que sean secundarias a una exposición pasiva. Aunque se ha demostrado en diversos estudios, la posibilidad de detectar THC en sangre y orina tras exposición pasiva, las concentraciones que se alcanzan en esta circunstancia (<10 ng/ml) están por debajo de los niveles que se consideran positivos en las pruebas de detección estándar.

Es difícil determinar la responsabilidad atribuible a los efectos del cannabis, porque a diferencia de otras drogas, no existe una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos psicoactivos. El cannabis produce alteraciones cognitivas y motoras que se relacionan con la dosis, pero hay una gran variabilidad interindividual.

Estas alteraciones pueden interferir en la capacidad de conducir un vehículo o manejar maquinaria pesada. Los trastornos más importantes se observan en los que dependen del mantenimiento de la atención. Las consecuencias más graves son los accidentes de tráfico después del consumo agudo de cannabis. Se han estudiado los efectos del cannabis en la capacidad de conducir en situaciones de laboratorio, con resultados dispares. Algunos investigadores consideran que los efectos del cannabis en la conducción son similares a niveles sanguíneos de alcohol de 0,07% a 10%. Otros estudios consideran que los efectos sobre la conducción son menores (Perez- Reyes et al., 1988). Los estudios epidemiológicos en accidentes de tráfico son de difícil interpretación por la presencia asociada de alcohol u otras drogas. Es probable que en estos casos el cannabis actúe potenciando los efectos del alcohol.

#### **h. Aspectos legales del consumo de sustancias ilícitas: Legislación Boliviana. (32)**

De acuerdo a la legislación boliviana en relación de las sustancias controladas, insertas en la ley del 19 de julio de 1988 promulgada por el Presidente Constitucional de la República Víctor Paz Estensoro ; “Ley No.1008 ley del régimen de la coca y sustancias controladas“, decreta y contempla distinto trato penal por los delitos de fabricación, tráfico, consumo y tenencia para el consumo, administración suministro, transporte y otros, si bien una persona consumidora es merecedor de rehabilitación hasta lograr su inserción en la sociedad, un traficante tendría que cumplir una condena de diez a veinticinco años en un penal de seguridad.

Así lo dice textualmente la Ley que rige actualmente en los siguientes artículos que la componen y se citan a continuación:

**Artículo 48°.- TRAFICO:** El que traficare con sustancias controladas será sancionado con presidio de diez a veinticinco años y diez mil a veinte mil días de multa.

Constituye circunstancia agravante el tráfico de sustancias controladas en volúmenes mayores. Este artículo comprende toda conducta contemplada en la definición de tráfico dada en el inciso m) del artículo 33° de esta ley.

**Artículo 49°.- CONSUMO Y TENENCIA PARA EL CONSUMO:** El dependiente y el consumidor no habitual que fuere sorprendido en posesión de sustancias controladas en cantidades mínimas que se supone son para su consumo personal inmediato, será internado en un instituto de fármaco dependencia público o privado para su tratamiento hasta que se tenga convicción de su rehabilitación.

La cantidad mínima para consumo personal inmediato será determinada previo dictamen de dos especialistas de un instituto de fármaco dependencia público. Si la tenencia fuese mayor a la cantidad mínima caerá en la tipificación del artículo 48° de esta ley. A los ciudadanos extranjeros sin residencia permanente en el país que incurran en la comisión de estos hechos se les aplicara la ley de residencia y multa de quinientos a mil días.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **A. MÉTODOS**

#### **B. Inmunoensayo (23)**

##### **1. Fundamento de la técnica de análisis**

El análisis rápido de drogas en casete es un inmunoensayo que se basa en el principio de las reacciones inmunoquímicas. Las drogas que pueden estar presentes en la muestra de orina compiten frente a los respectivos conjugados de las drogas por los puntos de unión al anticuerpo.

Durante la prueba, una muestra de orina se traslada hacia arriba por acción capilar. Si una droga se encuentra presente en la muestra de orina por debajo de su umbral de concentración, no ocupará los puntos de unión del anticuerpo específico. A continuación, el anticuerpo reaccionará con el conjugado de droga-proteína y aparecerá una línea de color visible en la zona de la línea de prueba.

Una muestra de orina positiva no generará una línea de color en la zona de la línea de prueba debido a la competición de sustancias, mientras que una muestra negativa generará una línea en la zona de línea de prueba debido a la ausencia de competición de sustancias. Para servir como procedimiento de control, una línea coloreada aparecerá siempre en la zona de control si la prueba ha sido realizada correctamente y con un volumen adecuado de muestra.

La prueba contiene partículas combinadas de anticuerpos monoclonales de ratón y sus conjugados de droga-proteína correspondientes. Se emplea un anticuerpo de cabra en la línea de control.

Este método se fundamenta en el uso de un anticuerpo dirigido contra los cannabinoides y metabolitos de la cocaína específicamente la benzoilecgonina. El principal inconveniente de este método es la presencia de reacciones cruzadas con otras sustancias, por lo que puede dar lugar a resultados que son falsos positivos. Así mismo,

diversas sustancias adulterantes, como por ejemplo cloro, cloruro de sodio o vinagre, pueden dar lugar a falsos negativos.

## **2. Equipos e instrumentos.**

- Baño María Marca BUCHI RE 111
- Balanza de precisión Marca SHIMADZU AX 200
- pHmetro ORIONSTAR A 111

## **3. Materiales.**

- Dispositivos (Casete) de inmunoensayo para cocaína y marihuana (THC).
- Reloj cronómetro.
- Guantes desechables
- Frascos colectores de plástico
- Tubos colectores de vidrio con tapa
- Jeringas descartables de 10 ml
- Tijeras quirúrgicas
- Sobres de papel
- Torundas de alcohol
- Alcohol yodado
- Vasos de precipitado
- Varilla de vidrio
- Pipetas
- Mortero de porcelana
- Matraces aforados de 100 y 250 ml
- Papel filtro
- Embudo de vidrio
- Probetas de 25,50 ml
- Pinzas
- Parafilm

#### **4. Reactivos grado pro análisis.**

- Diclorometano p.a
- HCl 0.01 N
- Metanol

#### **5. Procedimiento.**

a . Muestras de sangre.- Para este tipo de muestras se trabajó con el suero del paciente, ya que la sangre total no permitía una correcta visualización de los resultados. Se atemperó la muestra y se procedió a la medición del pH de la muestra.

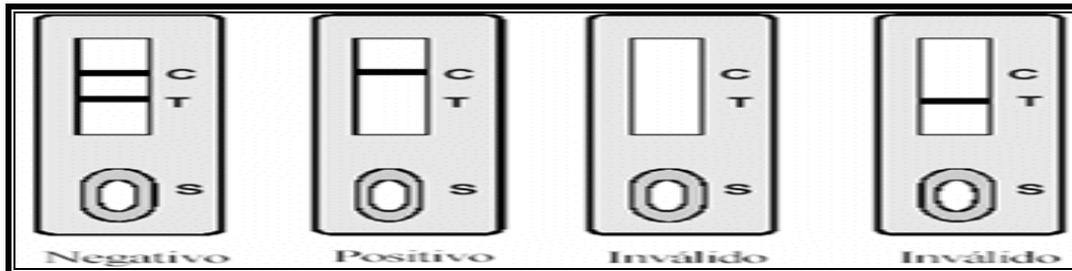
Posteriormente se tomaron tres gotas del suero del paciente con un gotero descartable que tiene cada casete de inmunoensayo, tanto para cocaína y para marihuana, evitando la formación de burbujas, esperando la absorción de cada gota antes de añadir la siguiente, y ejecutando la lectura antes de los diez minutos después haber realizado la prueba.

b. Muestras de orina.- Se procedió de la misma manera que con las muestras de sangre, para la determinación de cocaína y marihuana, así también se realizó la medida del pH.

c. Muestras de cabellos.- Para estas muestras se realizó el inmunoensayo para cocaína de la siguiente manera: 20 mg aproximadamente de cabellos cortados de manera fina, fueron sometidos a tres lavados con diclorometano p.a., para eliminar cualquier contaminación externa, luego fueron colocados en viales estériles, que contenían 1 ml de HCl 0.01 N en metanol, tapados herméticamente fueron colocados en Baño María por 12 horas a 40° C. Los extractos alcohólicos fueron evaporados a sequedad y luego fueron reconstituidos con 0.15 ml de agua destilada, y de esta se tomaron 3 gotas y se procedió de la forma convencional.

## 6. Interpretación de resultados.

Se tomó en cuenta el siguiente ejemplo para realizar la interpretación de resultados:



**Figura 13. Interpretación de resultados en cassette de inmunoensayo,** muestra los resultados positivo, negativo o inválido, cuando se emplea como ensayo preliminar para muestras de orina, suero o extracto de cabellos.

## C. Cromatografía de gases (23)

### 1. Fundamento de la técnica de análisis

La cromatografía de gases se basa en calentar la muestra orgánica hasta la ebullición y analizarla mediante una columna de cromatografía que separa los componentes en función de sus características fisicoquímicas. En este estudio el equipo Cromatógrafo de Gases tiene un Detector de ionización de llama FID que consiste de una flama hidrógeno/aire y una placa colectora. Las muestras que salen de la columna pasan a través de la flama, la cual rompe las moléculas orgánicas y produce iones. Los iones son colectados en un electrodo parcial y produce una señal eléctrica. Es extremadamente sensible en un amplio rango dinámico. La única desventaja es que destruye la muestra, ésta entra en la base del detector, se mezcla con el hidrógeno y entra a la flama. La respuesta está basada en el número de carbonos y otros elementos tales como halógenos y el oxígeno presentes que reducen la combustión.

## **2. Equipos e Instrumentos**

- Cromatógrafo de gases con detector de ionización de llama: Marca Perkin Elmer Precisely, Modelo Clarus 500 GC Chromatograph
- Generador de Hidrogeno Pure Gas Hydrogen Generator PG-H2
- Centrifugadora Marca HETTICH 2000
- Vortex Marca QUIMIS
- Shaker Marca HETTICH 2020
- Baño María Marca BUCHI RE 111
- Balanza de precisión Marca SHIMADZU AX 200

## **3. Materiales.**

- Vasos de precipitado
- Varilla de vidrio
- Pipetas
- Mortero de porcelana
- Matraces aforados de 100 y 250 ml
- Papel filtro
- Embudo de vidrio
- Probetas de 25,50 ml
- Pinzas
- Parafilm

## **4. Reactivos grado pro análisis.**

a. Reactivos para Preparación de la muestra:

- Diclorometano p.a.
- Acetona p.a.
- Alcohol metílico p.a.
- Amoniaco p.a.

- Alcohol isopropílico p.a.
  - Cloroformo p.a.
  - Buffer Fosfato pH=6
- b. Reactivos para el análisis de la muestra
- Alcohol metílico p.c.
  - Estándar de cocaína, solución stock
  - Estándar de benzoilecgonina, solución stock
  - Estándar de THC-COOH (Carboxi-Tetrahydrocannabinol)
  - Estándar de THC-OH. (Hidroxi-tetrahydrocannabinol)
- c. Reactivos para la Curva de calibración
- Soluciones de patrón de cocaína en concentraciones de: 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 0,156 mg/ml
  - Soluciones de patrón de benzoilecgonina en concentraciones de: 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 0,156 mg/ml
  - Soluciones de patrón de THC-COOH y de THC-OH en concentraciones de: 3; 1,5; 0,75; 0,375; 0,187; 0,09 mg/ml

## 5. Procedimiento.

- **Extracción y determinación de cocaína en orina**

Se tomaron 3 ml de orina, se añadió 6 ml de buffer fosfato pH 6, se dejó en reposo 30 minutos, posteriormente se adicionó 5 ml de mezcla de diclorometano: isopropanol (85:15) al 2% con amoníaco (98 ml de la mezcla fueron alcalinizadas con 2 ml de amoníaco p.a.). Se agitó 15 minutos suavemente en Shaker. Centrifugando 10 minutos a 1500 rpm, se separó la fase orgánica y se llevó a evaporar, para luego reconstituir con 50 ul de metanol.

Realizamos la inyección de 10 ul en el equipo Cromatógrafo de Gases- FID, en las condiciones descritas.

- **Extracción y determinación de cocaína en sangre**

Se tomaron 2 ml de la muestra de suero o sangre total, se añadió 6 ml de buffer fosfato pH 6, se dejó en reposo 30 minutos, posteriormente se adicionó 5 ml de mezcla de diclorometano: isopropanol (85:15) al 2% con amoniaco (98 ml de la mezcla fueron alcalinizadas con 2 ml de amoniaco p.a.). Se agitó 15 minutos suavemente en Shaker. Centrifugando 10 minutos a 1500 rpm, se separó la fase orgánica y se llevó a evaporar, para luego reconstituir con 50 ul de metanol.

Realizamos la inyección de 10 ul en el equipo Cromatógrafo de Gases- FID, en las condiciones descritas.

- **Extracción y determinación de marihuana en orina**

Se trasvasó la muestra de orina a un vaso de precipitados para la medición del pH y volumen, al envase original de orina se agregaron 5 ml de cloroformo, agitando suavemente por 5 minutos, se dejó en reposo por 15 minutos, y luego se trasvasó a un tubo de ensayo y se añadió 3 ml de orina, se agitó en Shaker suavemente, durante 15 minutos. Extraemos la fase orgánica, evaporamos y reconstituimos con 50 ul de metanol. Realizamos la inyección de 10 ul en el equipo Cromatógrafo de Gases- FID, en las condiciones descritas.

- **Extracción y determinación de cocaína y marihuana en cabellos**

**Procedimiento: Lavado de los cabellos:** Este procedimiento se realizo para eliminar todo tipo de contaminante externo de la matriz del cabello.

Pesamos aproximadamente 100 mg de pelo (cabello de la región occipital), lavamos tres veces esta muestra con 5 ml de diclorometano grado p.a. dejamos evaporar,

luego lavamos con 5 ml de acetona y dejamos evaporar el residuo del solvente, finalmente con metanol 5 ml y dejamos evaporar el solvente, todos los reactivos fueron grado p.a.

Para la extracción se cortaron los cabellos en fragmentos pequeños aproximadamente de 2 mm de largo, colocamos en un mortero de porcelana con 100 mg de lana de vidrio y se adicionó 5 ml de metanol, (de 1 ml en 1 ml) hasta la trituración completa del cabello (destrucción total de la estructura pilosa).

Se trasvasó el material obtenido a un tubo de vidrio y se añadió 3 ml de metanol. Agitamos suavemente durante 15 minutos. Centrifugamos 1500 rpm durante 15 minutos. Separamos la fase orgánica y evaporamos.

El extracto obtenido se reconstituyó con 50  $\mu$ l de metanol.

Se inyectó un volumen de 10  $\mu$ l en el equipo Cromatógrafo de Gases- FID, en las condiciones descritas.

- **Procedimiento para calcular la sensibilidad, el límite de detección y de cuantificación del método (CG- FID) para analizar metabolitos de cocaína y marihuana en muestras biológicas.**

Primeramente se inyectaron 10  $\mu$ L. del blanco (metanol p.c.) por tres veces consecutivas, con el promedio de estas lecturas, se calculó la sensibilidad del método. Posteriormente se procedió a inyectar 10  $\mu$ L. de las diluciones de los estándares de cada metabolito ya preparados en las concentraciones descritas previamente, se inyectaron las diluciones en el equipo de la menor concentración a la mayor concentración, con tres repeticiones de cada lectura, para realizar la Curva de Calibración y determinar la ecuación de la recta que más se ajustaba a estos datos.

Para realizar el cálculo de ambos límites se tomaron en cuenta el promedio de tres repeticiones, de las concentraciones más representativas y se trabajó con las concentraciones y las áreas de los picos calculando Desviación estándar, límite de Detección y límite de cuantificación. (Anexos N° 8-11)

Se programó el equipo de acuerdo a las siguientes condiciones cromatográficas.

**a. Condiciones de operación cromatográfica:**

- Cromatógrafo de gases: Clarus 500 GC
- Detector FID (Detector de Ionización de llama)
- Columna capilar: Supelco SLB TM- 5ms
- Longitud de la columna: 30 m x 0,32 mm
- Diámetro de la columna: 0,25  $\mu$ m
- Setpoint inicial: 0.5 ml/min.
- Temperatura del Detector: 270 °C
- Temperatura del Inyector: 270 °C
  - Programa de la temperatura del horno:  
Temperatura inicial: 200 °C, por 5 minutos  
Primera rampa: 30.0 °C/ min. hasta 260 °C, por 5 min.  
Segunda rampa: 30.0 °C/ min. hasta 280 °C, por 5 min.
- Volumen de inyección: 10  $\mu$ l.

**6. Cálculos.**

Los cálculos para determinar la concentración de los metabolitos de cocaína y marihuana se realizaron en base a la curva de calibración de cada metabolito, por interpolación con los puntos de la ecuación de la recta que mas se ajustaba a las lecturas realizadas a cada dilución del estándar.

**7. Interpretación de resultados.**

Los resultados del cromatograma se interpretaron como positivo, es decir presencia de metabolitos de cocaína y marihuana respectivamente, cuando el tiempo de retención de los picos coincidía con el tiempo de retención de los estándares respectivos.

## **VII. DISEÑO METODOLOGICO**

### **A. TIPO DE ESTUDIO**

El presente estudio es descriptivo, transversal, se pretende con el presente trabajo realizar un estudio que analizara la problemática de pacientes adictos al consumo de drogas de abuso, del Penal de San Pedro de la ciudad de La Paz, mediante el análisis de diversas muestras (sangre, orina y cabellos) para determinar diferentes grados de exposición y consumo de drogas de abuso.

### **B. POBLACIÓN ESTUDIADA**

La población del presente estudio está constituida por personas privadas de libertad, consumidores declarados de drogas de abuso (cocaína, marihuana, etanol, tranquilizantes, etc.), del Penal de San Pedro de la ciudad de La Paz, quienes participaron de manera voluntaria en el estudio.

Así también participaron personas no consumidoras (estudiantes del Instituto SELADIS) quienes también lo hicieron de manera voluntaria.

Los criterios de inclusión y exclusión por los cuales fueron tomados en cuenta son los siguientes:

#### **1. CRITERIOS DE INCLUSION**

- Personas consumidoras de drogas de abuso
- Personas no consumidoras de drogas de abuso
- Rango de Edad: 18- 60 años
- Sexo: Masculino
- Personas que quieran participar del estudio de manera voluntaria mediante la firma del consentimiento informado.
- Personas que cuenten con los tres tipos de muestras (sangre, orina y cabello) ya que son imprescindibles para el análisis.

- Personas que se encuentren en estado de conciencia mental que les permita el llenado del cuestionario y la firma del consentimiento informado.

## **2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- No conformidad con el presente estudio
- Personas con enfermedades terminales o auto degenerativos.
- Personas con enfermedades mentales que dificulten la administración de los cuestionarios y consentimiento informado.

## **3. ASPECTOS ÉTICOS**

A las personas que formaron parte del estudio se les aplicó una encuesta exploratoria acerca del historial de consumo. (Anexo N°14).

Así también se les ofreció una charla de concientización previa a la toma de muestra donde se les informó acerca de los riesgos de consumo de estas sustancias, los beneficios de la rehabilitación que muchos de ellos podrían obtener, de esta manera decidieron participar de manera voluntaria en este estudio, con la firma del consentimiento informado (Anexo N° 15 ).

## **C. LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO**

### **Descripción del ámbito de estudio**

El Penal de San Pedro se encuentra ubicado en la zona central de la Ciudad de La Paz, en el barrio del mismo nombre, fue construido para un promedio de 300 privados de libertad pero actualmente alberga a casi el 600 por ciento más de su capacidad, según información que proporciono el representante de los internos, ingresan en promedio 8 internos por día, al penal, muchos de los cuales no tienen sentencia ejecutoriada, además señaló que el hacinamiento se mantiene igual o peor que antes, reveló que hay alrededor de 200 personas drogadictas, en su mayoría jóvenes, los cuales necesitan una sección

especial. (33). El presente estudio se realizó durante la gestión 2011, la toma de muestra en una primera etapa se realizó en el mes de febrero, y el procesamiento de las muestras en el transcurso de la gestión 2011.

#### **D. TAMAÑO MUESTRAL**

##### **1. Determinación del tamaño de muestra teórica calculada ( $n_0$ ):**

$$n_0 = \left( \frac{z}{\varepsilon} \right)^2 * p * q$$

$$n_0 = (1.96/0.05)^2 * (0.92)*(0.08) = 113.09$$

$$n_0 = 113.09$$

$z$  = valor de  $z$  estandarizado para la probabilidad del 95 % = **1.96** .

$q$  = Porcentaje de elementos que no reúnen las características, en este caso se asume que es  $q = 0,08$ ; es decir, se consideró un 8 %.

$p$  = probabilidad de considerar la proporción de elementos que reúnen las mismas características de la población se determina por la expresión:  $p = 1 - q$ , entonces al sustituir a  $q$  en la misma tenemos:  $p = 1 - 0,08 = 0,92$

- Valor de la muestra real:

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$$

$$n = n_0 / \{1 + (n_0/N)\} = 113.09 / \{1 + (113.09/200)\}$$

$$n = 72.24 = 72 \text{ personas}$$

Este es el cálculo para el tamaño de muestra teórico, sin embargo por razones que se detallaron previamente, el presente estudio contó con un total de 20 personas que participaron con tres tipos de muestras cada una (sangre, orina y cabello).

### **E. TOMA DE MUESTRAS**

Se trabajó con muestras de sangre total, orina y de cabello, que fueron recolectadas en dos días continuos, durante estos días se recolectaron un total de muestras de 65 personas, sin embargo por las condiciones de las técnicas empleadas en el presente estudio, 20 sujetos de estudio reunieron las condiciones de muestras en cantidad, y volumen adecuado para las técnicas de análisis empleadas, así mismo entre ellos contamos con dos controles negativos y un control positivo (persona drogodependiente)

Cada tipo de muestra fue tomada por personal profesional y de manera progresiva se tomaron los tres tipos de muestras en el mismo día correspondientemente, en las condiciones descritas a continuación:

a. Toma de muestra de sangre:

- Se realizo por punción venosa en la cara anterior del brazo, aplicando previa asepsia de la región, con jeringas descartables y en un volumen de 8 ml como volumen mínimo y 10 ml como volumen máximo. Esta muestra se deposito en tubo colector de vidrio, previamente esterilizado e identificado con los códigos de cada paciente.

b. Recolección de muestra de orina

Se otorgo a cada paciente un frasco de plástico de boca ancha, identificado con el código correspondiente, y en un lugar del ambiente, el paciente deposito su muestra de orina, el volumen necesario para los análisis es de mínimo 100 ml. No es imprescindible que la muestra de orina sea la primera de la mañana.

c. Recolección de la muestra de cabellos

Aunque la muestra de pelo se puede tomar de diferentes zonas del cuerpo (vello púbico, axilar, de la barba ó de los brazos y piernas), se recolectó la muestra de la región occipital que es la más idónea para estos análisis.

Primero se procedió a cortar el pelo del área occipital lo más cerca del cuero cabelludo, a una distancia uniforme de la raíz (lo más cerca posible).Se recogió suficiente cantidad de muestra (se recomienda un mechón del grosor de lápiz). Cantidad entre 1 a 2 gramos de cabello.

Se evitó la contaminación recogiendo la muestra en un ambiente no contaminado. Se procedió a depositar el mechón en un sobre de papel que estaba previamente identificado con el código del paciente y señalando adecuadamente los extremos proximal (cercano al cuero cabelludo) y distal.

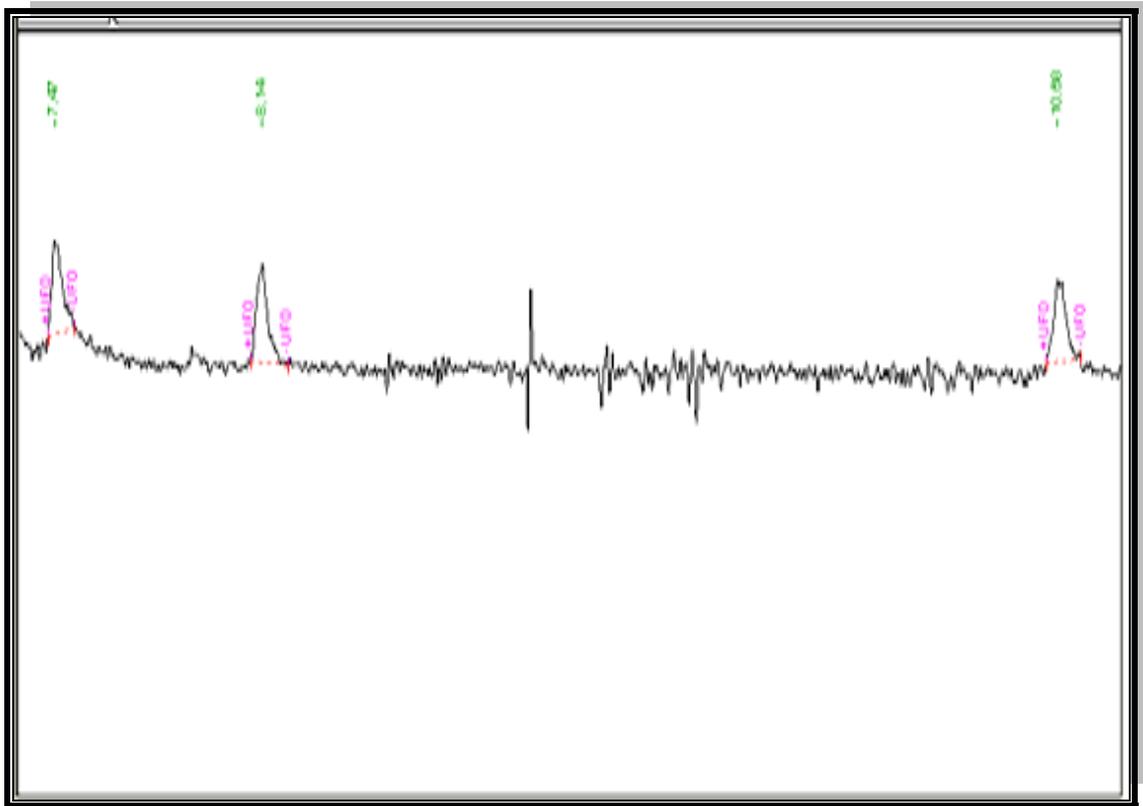
## **F. TIPO DE MUESTREO**

La metodología para el muestreo fue por conveniencia, ya que se tomó en cuenta a todo aquel paciente que estuvo de acuerdo en participar voluntariamente y sin costo alguno en el presente estudio. Así mismo una vez que se recolectaron las muestras, solo se seleccionaron aquellas que reunían las condiciones de volumen, cantidad y tamaño adecuado, para las técnicas de análisis y extracción empleadas en el presente estudio. (Anexo n°2).

## IX. RESULTADOS

### GRAFICA N° 1

#### CROMATOGRAMA DE LA DETERMINACIÓN CUALI-CUANTITATIVA DE METABOLITOS DE COCAÍNA Y CANNABINOIDES



La Gráfica N° 1, muestra los picos correspondientes a cocaína, y carboxitetrahidrocannabinol (THC-COOH) y sus tiempos de retención en minutos (8; 14 y 10,7) respectivamente.

**TABLA N°1**

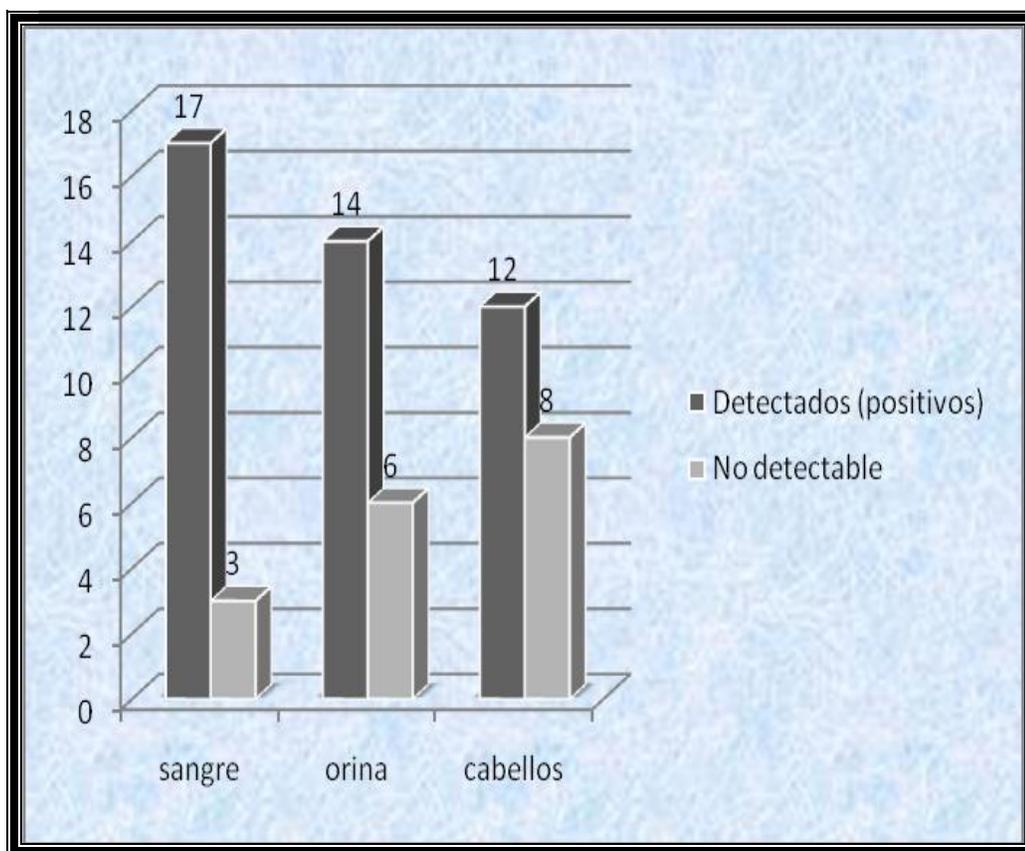
**REPORTE DE CROMATOGRAMA**

<b>PICO</b>	<b>TIEMPO DE RETENCION (min)</b>	<b>AREA DEL PICO</b>
1	7,47	28,61
2	8,13	4,38
3	10,67	31,00

La Tabla N°1, presenta el reporte del cromatograma correspondientes al Grafico N°1, la identificación de los metabolitos, que se realizó en base a los tiempos de retención característicos de cada compuesto, además muestra el área del pico identificado, con el cual posteriormente se realizaron los cálculos para la concentración.

## GRAFICA N° 2

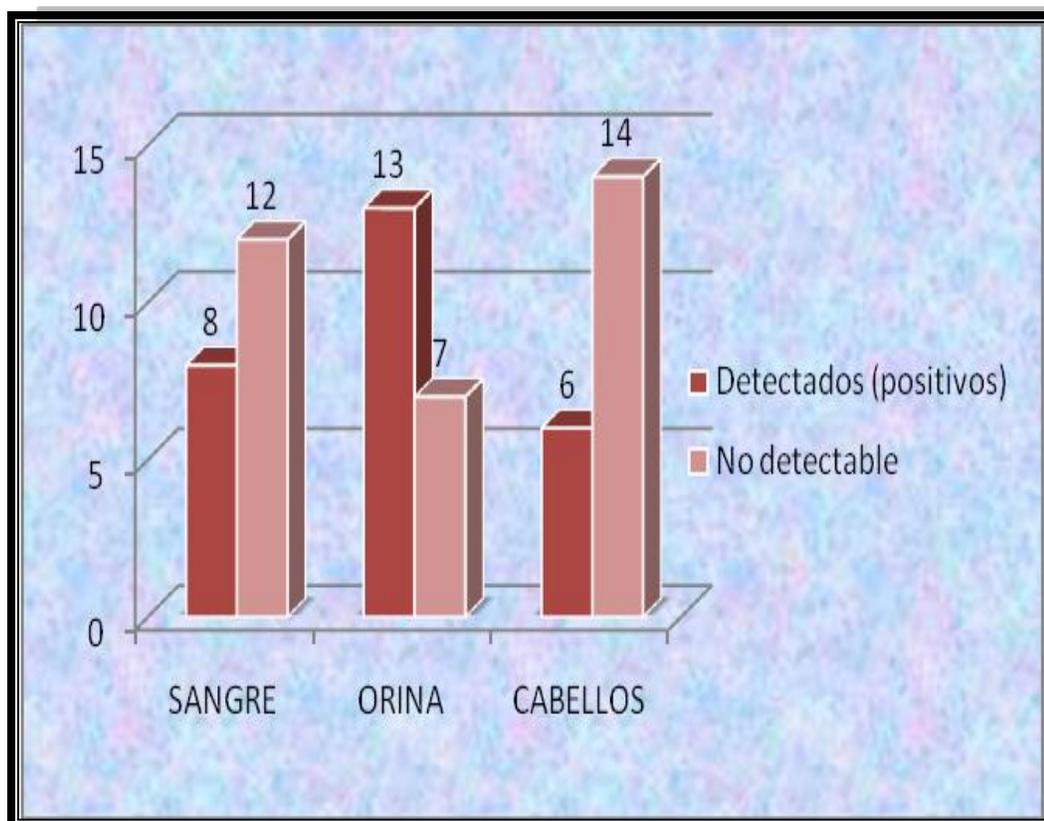
### NUMERO DE MUESTRAS DE SANGRE, ORINA Y CABELLOS CON PRESENCIA DE METABOLITOS DE COCAÍNA Y BENZOILECGONINA POR GC-FID



La Grafica N° 2 presenta el número de pacientes que presentaron metabolitos de cocaína y benzoilecgonina (detectados positivos) en relación con los pacientes que no presentaron dichos metabolitos (no detectados), en los tres tipos de muestras que se analizaron por Cromatografía de Gases-FID.

### GRAFICA N° 3

#### NUMERO DE MUESTRAS DE SANGRE, ORINA Y CABELLOS CON PRESENCIA DE METABOLITOS DE THC-COOH Y THC-OH (CANNABINOIDES) POR GC-FID



La Grafica N° 3 presenta el número de pacientes que presentaron metabolitos de marihuana THC-COOH y THC-OH (detectados positivos) en relación con los pacientes que no presentaron dichos metabolitos (no detectados), en los tres tipos de muestras que se analizaron por Cromatografía de Gases-FID.

**TABLA N° 2**

**RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN DE COCAÍNA Y BENZOILECGONINA EN SANGRE POR CROMATOGRAFÍA DE GASES-FID (CG-FID)**

<b>Muestras de sangre Códigos</b>	<b>Resultados de inmunoensayo</b>	<b>Concentración de cocaína</b>	<b>concentración de Benzoilecgonina</b>
ZV-002	Positivo	3,80	No detectado
GP-004	Positivo	3,79	No detectado
MC-005	Positivo	4,63	8,09
JM-007	Positivo	4,34	No detectado
SO-013	Positivo	6,95	No detectado
GC-015	Positivo	3,80	No detectado
HH-017	Positivo	3,77	No detectado
MS-024	Positivo	No detectado	7,25
AC-025	Positivo	3,79	No detectado
AF-043	Positivo	3,78	No detectado
VM-053	Positivo	3,65	No detectado
YP-055	Positivo	No detectado	8,12
FV-057	Positivo	3,93	No detectado
YP-058	Positivo	No detectado	No detectado
GA-059	Positivo	No detectado	No detectado
VP-061	Positivo	No detectado	No detectado
MP-062	Positivo	3,89	3,57
Control (-)1	Negativo	No detectado	No detectado
Control (-)2	Negativo	3,79	No detectado
Control (+)	Positivo	4,18	4,22

La Tabla N° 2 presenta los resultados del análisis de inmunoensayo y las concentraciones de cocaína y benzoilecgonina en SANGRE por Cromatografía de Gases-FID, en todas las muestras analizadas.

**TABLA N° 3**  
**RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN DE COCAÍNA Y**  
**BENZOILECGONINA EN ORINA POR (CG-FID)**

<b>Muestras de orina Códigos</b>	<b>Resultados de inmunoensayo</b>	<b>Concentración de cocaína</b>	<b>concentración de Benzoilecgonina</b>
ZV-002	Positivo	3,86	No detectado
GP-004	Positivo	3,85	3,88
MC-005	Positivo	3,91	17,2
JM-007	Positivo	3,81	No detectado
SO-013	Positivo	4,24	22,24
GC-015	Positivo	8,26	4,89
HH-017	Positivo	3,8	183,53
MS-024	Positivo	3,78	No detectado
AC-025	Positivo	8,82	No detectado
AF-043	Positivo	3,87	No detectado
VM-053	Positivo	3,8	No detectado
YP-055	Negativo	3,81	No detectado
FV-057	Positivo	3,79	No detectado
YP-058	Positivo	3,99	13,72
GA-059	Negativo	No detectado	No detectado
VP-061	Negativo	3,80	No detectado
MP-062	Positivo	3,94	No detectado
control (-)1	Negativo	No detectado	No detectado
Control (-)2	Negativo	No detectado	No detectado
Control (+)	Positivo	41,16	No detectado

La Tabla N° 3 presenta los resultados del análisis de inmunoensayo y las concentraciones de cocaína y benzoilecgonina en ORINA por Cromatografía de Gases-FID, en todas las muestras analizadas.

**TABLA N° 4****RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN: COCAÍNA Y BENZOILECGONINA EN CABELLOS POR (CG-FID)**

<b>Muestras de cabellos Códigos</b>	<b>Resultados de inmunoensayo</b>	<b>Concentración de cocaína</b>	<b>concentración de Benzoilecgonina</b>
<b>ZV-002</b>	Positivo	3,8	25,05
<b>GP-004</b>	Positivo	No detectado	19,99
<b>MC-005</b>	Positivo	No detectado	No detectado
<b>JM-007</b>	Positivo	3,81	No detectado
<b>SO-013</b>	Positivo	3,9	No detectado
<b>GC-015</b>	Positivo	4,40	No detectado
<b>HH-017</b>	Positivo	4,72	No detectado
<b>MS-024</b>	Positivo	No detectado	20,93
<b>AC-025</b>	Positivo	4,16	No detectado
<b>AF-043</b>	Positivo	No detectado	No detectado
<b>VM-053</b>	Positivo	No detectado	No detectado
<b>YP-055</b>	Positivo	No detectado	No detectado
<b>FV-057</b>	Positivo	4,43	No detectado
<b>YP-058</b>	Positivo	4,19	No detectado
<b>GA-059</b>	Negativo	4,06	No detectado
<b>VP-061</b>	Negativo	No detectado	No detectado
<b>MP-062</b>	Positivo	No detectado	10,01
<b>Control (-)1</b>	Negativo	No detectado	No detectado
<b>Control (-)2</b>	Negativo	No detectado	No detectado
<b>Control (+)</b>	No existe muestra	No existe muestra	No existe muestra

La Tabla N° 4 presenta los resultados del análisis de inmunoensayo y las concentraciones de cocaína y benzoilecgonina en CABELLOS por Cromatografía de Gases-FID, en todas las muestras analizadas.

**TABLA N° 5**

**RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN DE 11-HIDROXI-D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-OH) Y 11-NOR 9-CARBOXI- D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-COOH), EN SANGRE POR CG-FID**

<b>Muestras de sangre/Códigos</b>	<b>Resultados de inmunoensayo</b>	<b>Concentración de THC-OH</b>	<b>concentración de THC-COOH</b>
ZV-002	Negativo	No detectado	No detectado
GP-004	Negativo	No detectado	No detectado
MC-005	Positivo	No detectado	No detectado
JM-007	Negativo	No detectado	No detectado
SO-013	Positivo	No detectado	7,41
GC-015	Negativo	No detectado	2,92
HH-017	Positivo	No detectado	0,38
MS-024	Positivo	No detectado	No detectado
AC-025	Negativo	0,14	0,41
AF-043	Negativo	No detectado	0,33
VM-053	Negativo	No detectado	No detectado
LT-055	Negativo	No detectado	No detectado
FV-057	Positivo	0,21	No detectado
YP-058	Negativo	No detectado	No detectado
GA-059	Positivo	No detectado	No detectado
YP-061	Negativo	No detectado	No detectado
MP-062	Negativo	0,31	No detectado
Control (-)1	Negativo	No detectado	No detectado
Control (-)2	Negativo	No detectado	No detectado
Control (+)	Positivo	0,51	0,48

La Tabla N° 5 presenta los resultados del análisis de inmunoensayo y las concentraciones de 11-hidroxi-D-9-tetrahidrocannabinol (THC-OH) y 11-nor 9-carboxi- D-9-tetrahidrocannabinol (THC-COOH) en SANGRE por Cromatografía de Gases-FID, en todas las muestras analizadas.

**TABLA N° 6**

**RESULTADOS DE INMUNOENSAYO Y CONCENTRACIÓN DE 11-HIDROXI-D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-OH) Y 11-NOR 9-CARBOXI- D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC-COOH) EN ORINA POR CG-FID**

<b>Muestras de orina/Códigos</b>	<b>Resultados de inmunoensayo</b>	<b>Concentración de THC-OH</b>	<b>concentración de THC-COOH</b>
ZV-002	Positivo	No detectado	No detectado
GP-004	Positivo	No detectado	0,97
MC-005	Positivo	No detectado	No detectado
JM-007	Positivo	No detectado	No detectado
SO-013	Positivo	No detectado	No detectado
GC-015	Positivo	0,37	No detectado
HH-017	Positivo	No detectado	1,16
MS-024	Positivo	No detectado	No detectado
AC-025	Positivo	0,19	No detectado
AF-043	Positivo	No detectado	No detectado
VM-053	Positivo	0,2	No detectado
LT-055	Positivo	No detectado	0,31
FV-057	Positivo	0,5	0,81
YP-058	Positivo	0,1	No detectado
GA-059	Positivo	0,3	No detectado
YP-061	Positivo	No detectado	0,34
MP-062	Negativo	0,14	No detectado
Control (-)1	Negativo	No detectado	No detectado
Control (-)2	Negativo	No detectado	No detectado
Control (+)	Positivo	0,17	No detectado

La Tabla N° 6 presenta los resultados del análisis de inmunoensayo y las concentraciones de 11-hidroxi-D-9-tetrahidrocannabinol (THC-OH) y 11-nor 9-carboxi- D-9-tetrahidrocannabinol (THC-COOH) en ORINA por Cromatografía de Gases-FID, en todas las muestras analizadas.

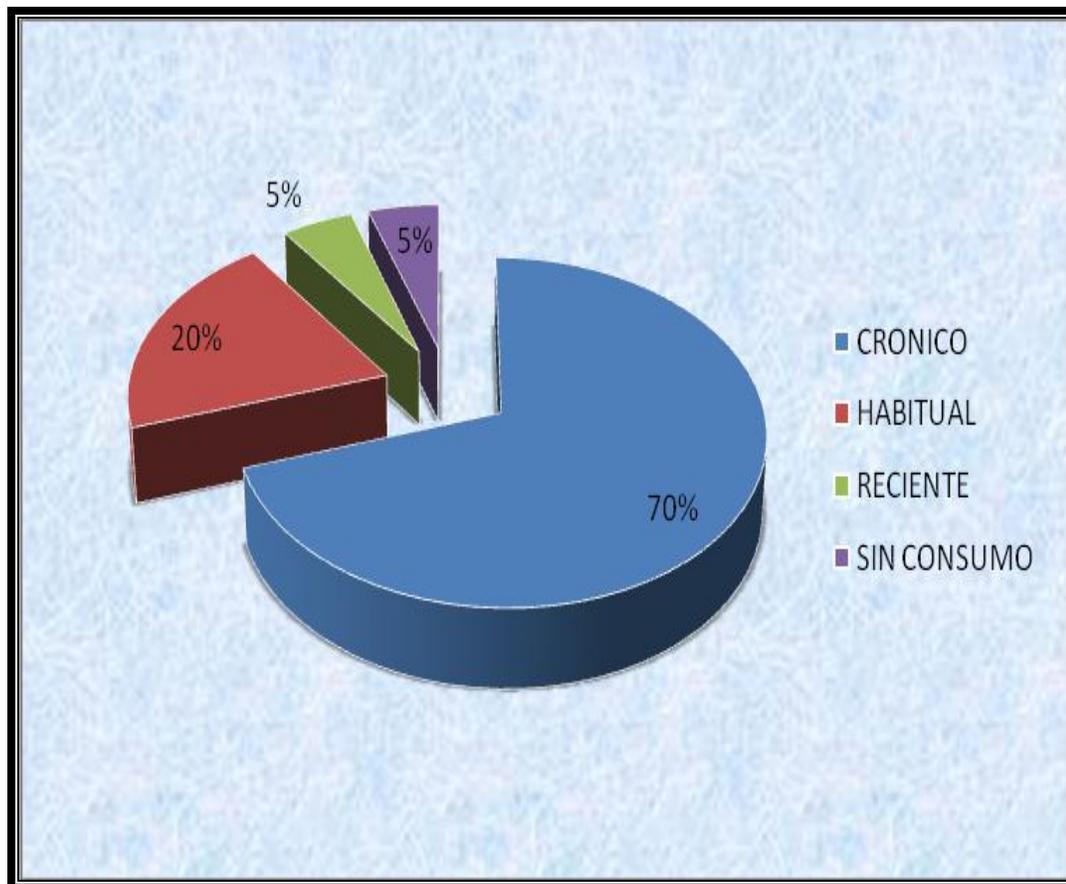
**TABLA N° 7**  
**RESULTADOS DE LA CONCENTRACIÓN DE 9-CARBOXI- D-9-**  
**TETRAHIDROCANNABINOL (THC-COOH) Y D-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC) EN**  
**CABELLOS POR CROMATOGRAFÍA DE GASES-FID**

<b>Muestras de cabellos/ códigos</b>	<b>concentración de THC-COOH</b>	<b>Concentración de THC</b>
ZV-002	1,75	No detectado
GP-004	No detectado	No detectado
MC-005	No detectado	No detectado
JM-007	No detectado	No detectado
SO-013	0,2	No detectado
GC-015	No detectado	No detectado
HH-017	No detectado	No detectado
MS-024	No detectado	No detectado
AC-025	No detectado	No detectado
AF-043	0,17	0,78
VM-053	No detectado	No detectado
LT-055	No detectado	No detectado
FV-057	0,50	No detectado
YP-058	No detectado	2,86
GA-059	No detectado	No detectado
YP-061	No detectado	No detectado
MP-062	No detectado	3,29
Control (-)1	No detectado	No detectado
Control (-)2	No detectado	No detectado
Control (+)	No existe muestra	No existe muestra

La Tabla N° 7 presenta los resultados del análisis de inmunoensayo y las concentraciones de 9-Carboxi-D-9-Tetrahidrocannabinol (THC-COOH) y D-9-Tetrahidrocannabinol (THC) en CABELLOS por Cromatografía de Gases-FID, en todas las muestras analizadas.

#### GRAFICA N° 4

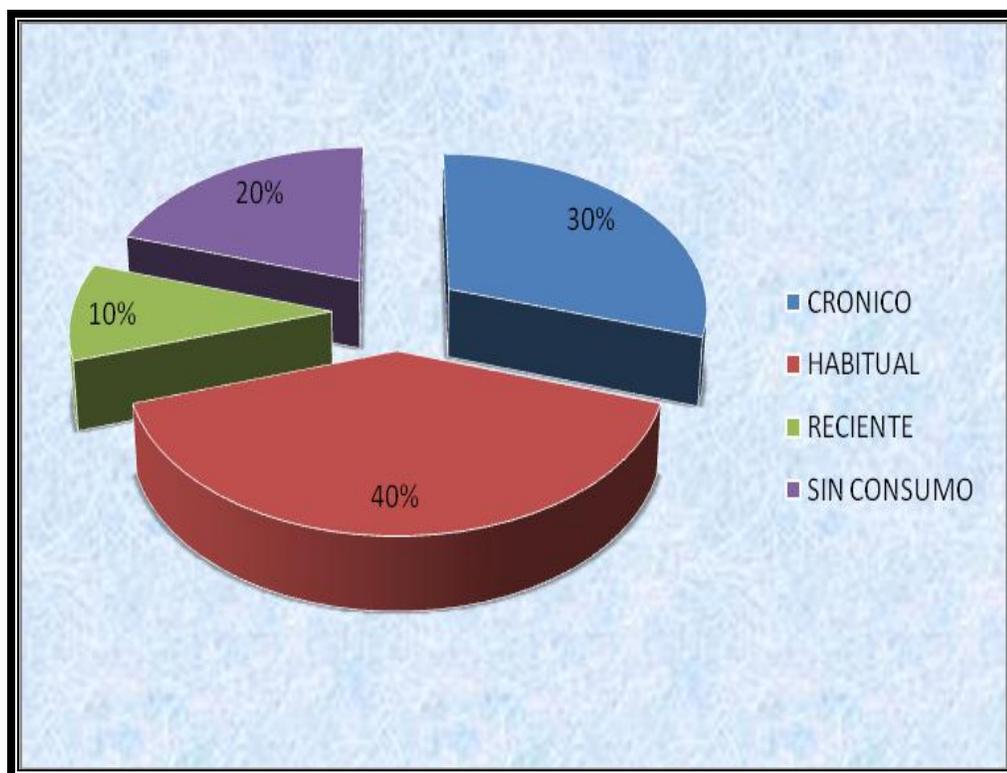
### PORCENTAJE DE CONSUMO RECIENTE, HABITUAL Y CRÓNICO DE COCAÍNA Y SU METABOLITO BENZOILECGONINA EN LA MUESTRA DE ESTUDIO



La Grafica N° 4, presenta la relación de porcentaje de pacientes, que presentaron consumo reciente (metabolitos detectados en sangre), habitual (metabolitos detectados en orina) y crónico (metabolitos detectados en cabellos) de cocaína y benzoilecgonina, donde se observa que el mayor porcentaje presentó consumo crónico de cocaína.

### GRAFICA N° 5

#### PORCENTAJE DE CONSUMO RECIENTE, HABITUAL Y CRÓNICO DE METABOLITOS DE MARIHUANA (THC-COOH Y THC-OH) EN LA MUESTRA DE ESTUDIO

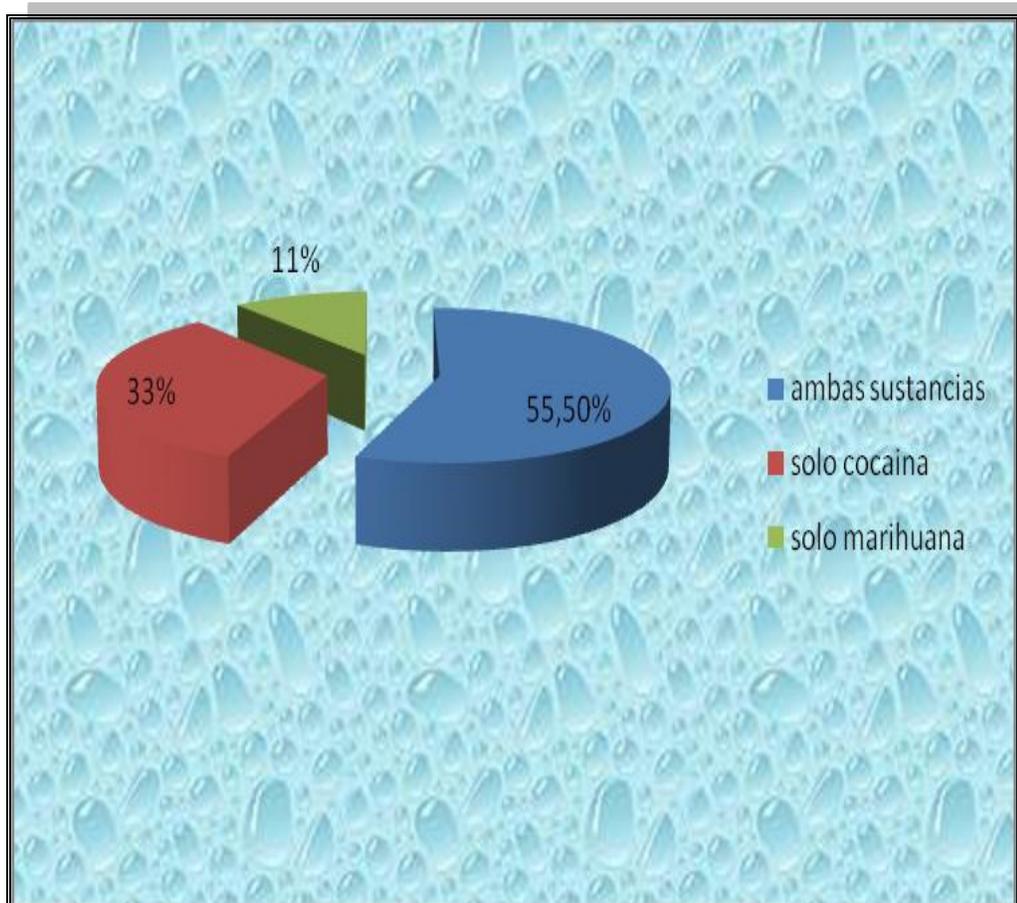


La Grafica N° 5, presenta la relación de porcentaje de pacientes, que presentaron consumo reciente (metabolitos detectados en sangre), habitual (metabolitos detectados en orina) y crónico (metabolitos detectados en cabellos) de marihuana (THC-COOH y THC-OH), donde se observa que el mayor porcentaje presentó consumo habitual de marihuana.

## RESULTADOS DE LAS ENCUESTAS ADMINISTRADAS A LOS PACIENTES

### GRAFICA N° 6

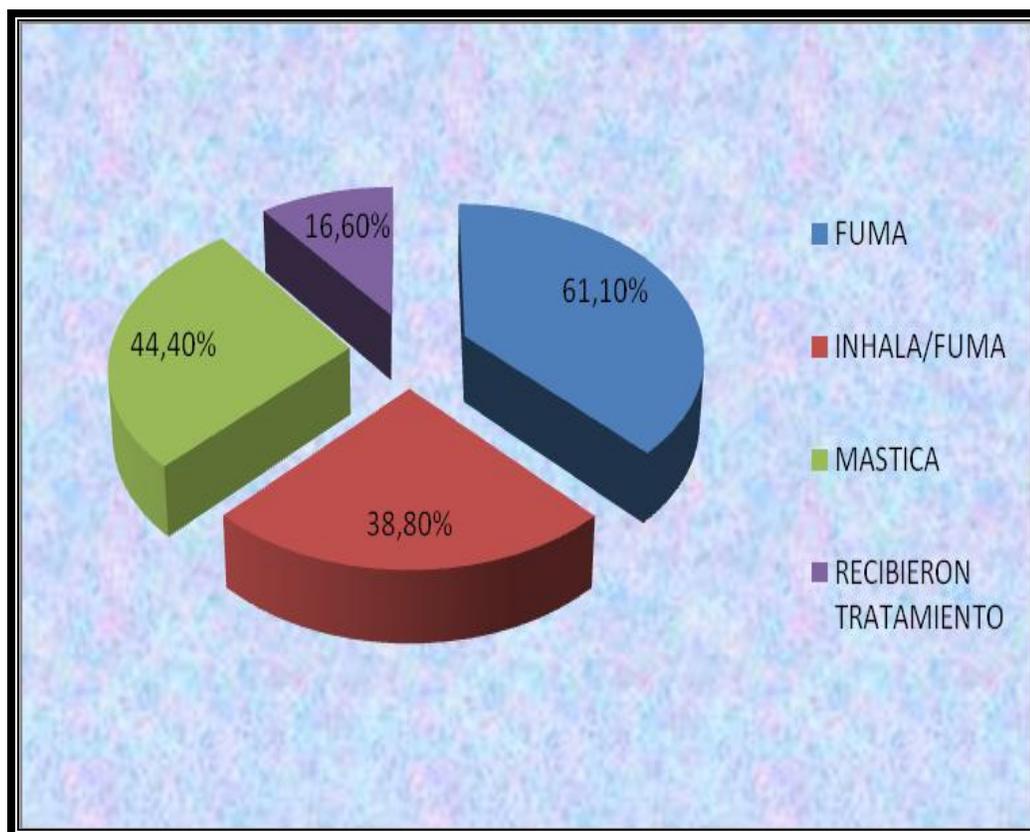
#### DATOS DE CONSUMO DE COCAÍNA Y MARIHUANA DE ACUERDO A INFORMACION PROPORCIONADA POR LOS PACIENTES EN LOS CUESTIONARIOS LLENADOS



La Grafica N° 6, presenta la relación de porcentaje de los pacientes, que declararon el nombre de la sustancia que consumen habitualmente (cocaína, marihuana o ambas), estos datos fueron extraídos de los cuestionarios administrados a cada paciente. El mayor porcentaje lo constituyen aquellos pacientes que consumen ambas sustancias.

### GRAFICA N° 7

**DATOS DE FORMA DE CONSUMO DE COCAÍNA Y MARIHUANA, MASTICADO DE COCA, Y TRATAMIENTO DE REHABILITACION DE ACUERDO A DATOS QUE PROPORCIONO LA MUESTRA DE ESTUDIO EN LOS CUESTIONARIOS LLENADOS**



La Grafica N° 7, presenta datos en porcentaje de los pacientes, que declararon la forma en que consumen cocaína o marihuana, también señala el porcentaje de pacientes que mastican la hoja de coca y el porcentaje de ellos que recibió tratamiento de rehabilitación, datos que fueron extraídos de los cuestionarios administrados a cada paciente.

## **X. DISCUSION**

Durante la primera etapa del análisis se desarrolló un método en el laboratorio, para la determinación de cocaína en cabellos por Inmunocromatografía como técnicas de screening, se debe tomar en cuenta que antes del análisis es imprescindible el lavado del cabello para evitar resultados falsos positivos, si bien se puede realizar este lavado con solventes acuosos, elegimos la opción de los solventes orgánicos, entre ellos diclorometano, cloroformo y acetona, así también un factor importante es la temperatura a la cual se lleva a cabo la extracción del extracto y el cierre hermético de los viales que contienen la muestra debido a la volatilidad del metanol. Mediante repeticiones de este análisis se estandarizó dicha técnica para aplicarla a los test de tacos de cocaína, en las muestras de cabellos. Es importante decir, que en el análisis preliminar en casete se debe respetar el tiempo de lectura de los resultados, el cual no debe ser después de los diez minutos, de realizada la prueba.

También se optimizó y adecuó la técnica de extracción de los metabolitos en las diferentes muestras de estudio, de acuerdo a las condiciones del Laboratorio de Toxicología, esta optimización se realizó en base a un estudio hecho en Colombia (4), donde se determinaba la concentración de metabolitos en muestras de cabellos, pero este estudio presentaba la derivatización de las muestras, lo cual no se realizó en el laboratorio sin embargo se pudieron identificar perfectamente los picos, de acuerdo al tiempo de retención.

### **Análisis por CG-FID**

El estudio de los extractos permitió identificar y cuantificar los metabolitos presentes en las muestras, corroborando los tiempos de retención con los de los estándares. En las muestras de sangre se tomaron en cuenta aquellos tiempos de retención con una diferencia de +/- 0,5 min. de diferencia, esto por la matriz en la cual se encontraban los analitos y por el tiempo que se almacenaron las muestras. Así también se calcularon las desviaciones estándares de los tiempos de retención que fueron muy bajos con poca

diferencia entre ellos, por ejemplo en el caso de la cocaína la DS del tiempo de retención es de 0,33; para la benzoilecgonina es de 0,91 y para metabolitos de marihuana como el THC-COOH es de 0,29 y para THC la DS es de 0,27, razón por la cual no se tuvo problema en la identificación de los metabolitos en las muestras de orina, donde se observó mayor porcentaje de presencia para benzoilecgonina, metabolito predominante en este líquido biológico, según la bibliografía consultada.

En los extractos de las muestras de cabellos, no se pudo contar con un control positivo, sin embargo se identificaron los picos correspondientes a los metabolitos de las muestras de manera clara.

En la determinación de cocaína y benzoilecgonina en sangre se obtuvieron resultados que mostraron mayor presencia de cocaína, esto se debe a que la toma de muestra se produjo quizá en un momento cercano al consumo de dicha sustancia es por este motivo que aún la cocaína no fue metabolizada a benzoilecgonina y sus correspondientes metabolitos, ya que una vez que la cocaína ingresa al torrente sanguíneo esta puede ser metabolizada tanto por vía enzimática como química debido a que la cocaína es vulnerable a la hidrólisis plasmática de la colinesterasa (20), se puede sufrir pérdidas en cuanto a su presencia en sangre se refiere, sin embargo a razón de que la muestra fue conservada en refrigeración es más estable y los analitos pueden permanecer más tiempo en esta matriz, por tal motivo se determinó su presencia en esta muestra. Ahora en cuanto a la absorción de cocaína de acuerdo a la vía de administración en mayor parte de las declaraciones de los pacientes ellos declaran que la consumen fumándola, lo cual permite que las concentraciones en sangre sean más altas, se presume que el consumo en la muestra de estudio es de sulfato base de cocaína, ya que el clorhidrato no puede ser consumido fumado debido a que siendo una sal se destruye fácilmente por la temperatura, este se consume por vía intranasal. (20)

De acuerdo a la bibliografía los metabolitos que se suelen emplear para determinar consumo de cocaína en muestras de orina son cocaína ya que se excreta de 1-9% y la benzoilecgonina excretada en 35-54% también el éster metílico de ecgonina (EME),

dichos metabolitos son estables al menos 45 días si la muestra es conservada congelada o refrigerada, en el análisis realizado en las muestras de orina se vio la presencia tanto de benzoilecgonina como de cocaína, en un paciente se determinó una concentración alta de benzoilecgonina de más de 180 mg/ml, lo que permite sugerir que tuvo un gran consumo anterior al día de toma de muestra. La cocaína estuvo presente en el 70% de las muestras corroborando los datos bibliográficos. (20)

En cabellos se detectó benzoilecgonina y cocaína en 13 de las muestras analizadas, un porcentaje mayor al encontrado para metabolitos canabinolicos.

En cuanto a la determinación de metabolitos de marihuana (11-nor 9-carboxi- D-9-tetrahidrocannabinol THC-COOH y 11-hidroxi-D-9-tetrahidrocannabinol THC-OH, de acuerdo a la bibliografía consultada se conoce la dificultad de identificar dichos metabolitos en sangre, debido a que éstos se enlazan fuertemente a proteínas plasmáticas, esto hace que la concentración en sangre en su forma libre sea baja, debido a su lipofilia penetra rápidamente a tejidos altamente vascularizados y no tiene rápida acción en el cerebro. Sólo un 3% del THC presente en sangre esta en forma libre. Dadas sus propiedades hidrófobas, se une a diferentes componentes plasmáticos. Un 9% está unido a las células sanguíneas. Otro 60% lo está a las lipoproteínas plasmáticas y el resto a albúmina (Widman y cols., 1974) (12) lo cual dificulta en el análisis, la extracción y por consiguiente su detección en el equipo, en el laboratorio los resultados muestran que la identificación y cuantificación de estos metabolitos, es posible.

En las muestras de orina el metabolito de mayor excreción es el THC-COOH casi en su totalidad se encuentra conjugado formando su éster glucurónico, (24) en fumadores activos este metabolito predomina sobre el THC, en fumadores crónicos de marihuana hay un aumento significativo de THC-COOH y esta concentración puede variar por la liberación del THC de grasas y tejidos y la evacuación de orina en el paciente(20) en el estudio se determinó que en ambos casos solo el 55% de las muestras contenían uno o ambos metabolitos.

En el 70% de las muestras de cabellos no se detectaron metabolitos canabinolicos, lo que concuerda con la bibliografía que atribuye al hecho de que el metabolito conjugado no se halla con mucha frecuencia debido a la lipofilidad que poseen siendo el de mayor presencia en cabellos el THC-COOH y en su forma libre el THC (28,24,25).

Seis de las personas que conformaron la muestra de estudio, presentaron metabolitos en los tres tipos de especímenes, en lo que respecta a los metabolitos de marihuana, lo cual permite sugerir que su consumo es de larga data, por tanto es un consumo crónico. El 10% de los pacientes presentó resultado positivo para metabolitos de marihuana como consumo reciente, lo que sugiere que estas personas consumieron marihuana antes de la toma de muestra. El 40% de la población de estudio presentó resultados positivos que muestran consumo habitual.

El 70% presenta consumo crónico de cocaína, 5% presentó exposición reciente a cocaína, (metabolitos en sangre) y un 20% un presentó un consumo de tipo habitual.

Del total de la muestra de estudio, de acuerdo a los resultados encontrados, catorce personas (70%) consumen ambas sustancias cocaína y marihuana, 4 personas (20%) consumen solo cocaína y dos personas (10%) no consumen ningún tipo de droga, lo cual no concuerda con los resultados de los cuestionarios administrados a los pacientes antes de la toma de muestra, ya que según éstos de acuerdo a las declaraciones de los pacientes 10 pacientes (55,5%) declaró consumir ambas sustancias, seis personas (33%) dijeron que su consumo es solo marihuana y 2 personas (11%) declararon consumir solo cocaína.

Los límites de detección encontrados fueron: 0,31 mg/ml para cocaína; límite de cuantificación de 1,04 mg/ml para benzoilecgonina el límite de detección 0,64 mg/ml y el límite de cuantificación de 2,14; el límite de detección de THC-COOH es de 0,87 mg/ml y 2,9 mg/ml como límite de cuantificación; y el límite de detección para THC es de 0,29 mg/ml con un límite de cuantificación de 0,96 mg/ml.

Se realizó el cálculo de la sensibilidad del método para los cuatro metabolitos con los siguientes resultados: para cocaína 7,52 mg/L, benzoilecgonina es de 10,17 mg/L; para metabolitos de marihuana THC-COOH es de 1,73 mg/L y para THC 2,56 mg/L.

## **XI. CONCLUSIONES**

- En el presente estudio se determinó cuali-cuantitativamente metabolitos de cocaína y benzoilecgonina y metabolitos de marihuana: 11-nor-9-carboxi-D-9-tetrahidrocannabinol (THC-COOH), 11-hidroxi-D-9-tetrahidrocannabinol (THC-OH) y tetrahidrocannabinol (THC), empleando Cromatografía de Gases con detector de ionización de llama, como prueba de confirmación posterior al análisis en casete de Inmunocromatografía, en tres tipos diferentes de muestras: sangre, orina y cabellos. Empleando el lavado con solventes orgánicos para el análisis de los cabellos, con el fin de evitar contaminación externa y resultados falsos positivos.
- Se estableció claramente consumo reciente, ocasional y habitual de acuerdo a los bioindicadores presentes en cada tipo de muestra.
- Las técnicas de extracción para sangre, orina y cabellos fueron optimizadas para el análisis de los metabolitos por Cromatografía de Gases-FID, y adecuados para ser llevados a cabo en este equipo y a través de esta técnica de análisis, lo cual también implicó la determinación de los límites de detección para los metabolitos de cocaína y marihuana usando la ecuación de la recta que más se ajustaba a las lecturas de los estándares y empleando los puntos más representativos para esta determinación.
- El análisis de metabolitos en sangre, orina y cabellos para cocaína por Inmunocromatografía es útil y confiable así como para cannabinoides en sangre y orina; en las muestras de cabellos no se lograron resultados confiables resulta mejor utilizar Cromatografía de Gases-FID como prueba de confirmación.
- El análisis cuantitativo de los metabolitos de cocaína y marihuana presentes en muestras de sangre, orina y cabellos, a través de la Cromatografía de Gases con detector de ionización de llama (FID) ofrece resultados confiables, rápidos y de bajo costo.

## **XII. RECOMENDACIONES**

Para realizar trabajos de investigación con muestras provenientes de seres humanos, se debe tomar en cuenta primordialmente los aspectos éticos, en cuanto a lo que se refiere información y trato personal, que se le otorgue a las personas que participaran del estudio así también en cuanto a la recolección, tratamiento y procesamiento de las muestras.

En cuanto al aspecto técnico del presente trabajo se recomienda validar los métodos de cuantificación de metabolitos de drogas de abuso, de acorde a las condiciones del laboratorio de Toxicología. Así también se sugiere realizar estudios posteriores en pacientes con tratamiento de rehabilitación de drogodependencia, realizar, por ejemplo, estudios de determinación de otras drogas de abuso que actualmente están ingresando en el consumo de la población, como por ejemplo, las anfetaminas, opiáceos, barbitúricos, y las benzodiazepinas las cuales a pesar de ser de uso farmacológico, tienen alcance como drogas de abuso.

Estos estudios podría considerar diversas poblaciones de estudio, como se señala líneas arriba se podría recurrir a pacientes internos en comunidades terapéuticas, centros de rehabilitación para drogodependencia, hospitales, centros psiquiátricos, centros de reclusión, universidades, etc., y emplear este diagnóstico en controles de rehabilitación por ejemplo.

También se recomienda, para estudios posteriores, incrementar el número de las muestras, que más se acerquen al cálculo teórico requerido, pero siempre tomando en cuenta las condiciones en cuanto a presencia, volumen y cantidad se refiere.

### **XIII. BIBLIOGRAFIA**

1. MORALES M. Manual de Toxicología Analítica. La Paz. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas UMSA. 2010.
2. La mayor cantidad de cocaína incautada en Bolivia es producción nacional publicado en HoyBolivia.com (2010 Noviembre 04) (Base de datos en línea) URL disponible en: <http://eju.tv/2008/11/la-mayor-cantidad-de-cocaina-incautada-en-bolivia-es-produccion-nacional/>. (Consultado 15 de octubre 2011)
3. LUIS ESCÓBAR. El 45,6% de los universitarios toma alcohol habitualmente. Página Siete, Edición Digital. La Paz (2011 Octubre 06) Sociedad. (Consultado en línea). URL disponible en: <http://www.paginasiete.bo/2011-10-06/Sociedad/NoticiaPrincipal/32Soc01-061011.aspx>
4. RIVERO TOLEDO I., MARTINEZ RAMIREZ J. Validación de un método de Analisis de cocaína, opiáceos y cannabinoides mediante el análisis del pelo por GC/MSD para determinar consumo crónico. Revista científica Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias forenses, Volumen 20 Numero 3, diciembre 2008, Bogotá, Colombia.
5. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). Ther Drug Monit. Unsuspected exposure to cocaine in preschool children from a Mediterranean city detected by hair analysis. 2009. (fecha de acceso 17 de octubre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.FAQs>
6. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). Urine analysis for legal confirmation in opiate addicts. Article in German. 2009. (fecha de acceso 17 de octubre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.FAQs>
7. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). Urine checks as a supportive measure with drug abuse patients to supplement current therapy models. Article in German. 1998. (fecha de acceso 10 de noviembre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2241839>.
8. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). Acetylcodeine as a marker of illicit heroin abuse in oral fluid samples. Article of Britannia House. 2006. (fecha de acceso 17 de octubre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16872567>
9. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). Determination of metabolites of heroin in urine and discrimination of heroin abuse. Article of Shangai China. 1999. (fecha de acceso 17 de octubre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12536409>.

10. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). Drugs in blood samples from unconscious drug addicts after the intake of an overdose. Article of Institute of Forensic Medicine, Department of Forensic Chemistry, Copenhagen, Denmark. 1996. (fecha de acceso 17 de octubre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721424>.
11. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). Monitoring opiate use in substance abuse treatment patients with sweat and urine drug testing. Article of Chemistry and Drug Metabolism Section, National Institute on Drug Abuse Intramural Research Program, Baltimore, Maryland 21224, USA.2000. (fecha de acceso 17 de octubre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11043653>.
12. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). Predominance of illicit drugs and poly-drug use among drug-impaired drivers in Sweden. Article of Department of Forensic Genetics and Forensic Toxicology, National Board of Forensic Medicine, Artillerigatan 12, Linköping, Sweden. 2007. (fecha de acceso 17 de octubre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17994489>
13. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). LC-MS: a powerful tool in workplace drug testing. Article of Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 6201-001 Covilhã, Portugal 2009. (Fecha de acceso 17 de octubre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20355182>
14. Centro de Evaluación e información de la farmacodependencia; Laboratorio de Farmacología, Centro médico regional y universitario de Caen, Francia. Boletín de estupefacientes. Volumen XLCVI, No 2, 1994.
15. Pub Med- Indexado por Medline (Base de datos en Internet). Interlaboratory comparison of quantitative determination of amphetamine and related compounds in hair samples. Article of Institut de Médecine Légale, Strasbourg, France. 1997 . (fecha de acceso 17 de octubre 2011) Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042720>.
16. Comité de expertos de la OMS en farmacodependencia. Serie de informes técnicos Organización Mundial de la Salud; (base de datos en línea) No. 915-33º informe. Ginebra. 2003. URL disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4898s/>.
17. COX, T.C., JACOBS, M.R., LEBLANC, A.E. Y MARSHALL, J.A. Drugs and Drug Abuse: A Reference Text. Addiction Research Foundation. Canadá. 1983.
18. CHARLES P. O'BRIEN. Adicción y abuso de sustancias tóxicas. Goodman y Gillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición; Volumen I. Impreso en México. McGraw-Hill- Interamericana. 1996. pág. 595-617.
19. JOYCE H.LOWINSON, PEDRO RUÍZ, ROBERTS D. MILLMAN, JOHN G. LANGROD. Substance abuse: A comprehensive textbook. Third edition. Journal of Occupational and Environmental Medicine. (Consultado en línea) Junio 1993. Volumen 35 - N°6. Disponible en URL:

[http://journals.lww.com/joem/Citation/1993/06000/Substance\\_Abuse\\_A\\_Comprehensive\\_Textbook,\\_Second.23.aspx](http://journals.lww.com/joem/Citation/1993/06000/Substance_Abuse_A_Comprehensive_Textbook,_Second.23.aspx).

20. OLANO D Y COL. Análisis de drogas de abuso en muestras biológicas. En Ampliación de Postgrado en Toxicología -09. M. Repetto (ed.). Modulo 19, Magister Internacional en toxicología 2009. Servicio de Química. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Sevilla. 2009.

21. Dr. ANTONIO TERÁN PRIETO. Lo que debe saber sobre las drogas estimulantes cocaína y anfetaminas. ( 17º Cartilla de divulgación disponible en internet). Caja España Obra Social; Centro Ambulatorio de Atención a Drogodependientes “San Juan de Dios”. Palencia-España. Editorial Rubín. 2004. Disponible en URL: <http://www.cajaespana.es/obs/cultura/conferenciasforos/loquedebehaber/lasdrogaseestimulantes/lasdrogaseestimulantes.jsp>

22. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Investigaciones de fármacos causantes de dependencia en los humores orgánicos. (Disponible en internet). Serie de informes Técnicos Nº 556. OMS- GINEBRA 1974. Disponible en URL: [http://biblioteca.universia.net/html\\_bura/ficha/params/title/investigacion-farmacos-causantes-dependencia-humores-organicos-informe-reunion-investigadores-organizada/id/35752186.html](http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/title/investigacion-farmacos-causantes-dependencia-humores-organicos-informe-reunion-investigadores-organizada/id/35752186.html)

23. Dra. ROSA MARÍA ORELLANA PINEDA. LIC. MARCO AURELIO MIXCO DUKE. Detección Del Consumo Crónico De Cocaína Utilizando El Cabello Como Matriz Biológica Alternativa. (Trabajo De Investigación Para Optar Al Título De Maestro En Ciencias Forenses). Trabajo publicado en la Revista de AUPRIDES Vida Universitaria. San Salvador, El Salvador, Centro América. Agosto 2007.

24. ASDRÚBAL L. PINEDA S. HENRÍQUEZ E. Investigación de cocaína en orina y pelo púbico de pacientes Farmacodependientes bajo tratamiento ambulatorio.(Consultado en línea). Revista de Farmacología, Facultad de Odontología Universidad de Carabobo. URL disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/odontologia/revista/v3n2/3-2-1.pdf>.

25. CARMEN JURADO MONTORO. Particularidades metodológicas del analisis de drogas en pelo. Editor: Repetto M. El pelo como matriz para el diagnostico toxicológico. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Sevilla. España. 2008.

26. RAMOS ATANCE, J.A.; FERNÁNDEZ RUIZ, J. Uso de los cannabinoides a través de la historia. Editores: Julio Bobes García-Amador Calafat Far. Monografía de Cannabis. Instituto Universitario de Drogodependencias, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. Pág. 19-30.

27. RAMOS ATANCE, J.A.; FERNÁNDEZ RUIZ, J. Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. Editores: Julio Bobes García-Amador Calafat Far. Monografía de Cannabis. Instituto Universitario de Drogodependencias, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. Pág. 41-58.
28. BALCELLS OLIVERÓ, M. Toxicología del cannabis. Editores: Julio Bobes García-Amador Calafat Far. Monografía de Cannabis. Unidad de Alcoholología de la Generalitat de Cataluña. Hospital Clínico de Barcelona España. Pág. 169-174.
29. DRA. ROSARIO LETICIA ALONSO MARTÍNEZ. Antidoping: Implicaciones clínicas en el diagnóstico y eficacia de un proceso terapéutico. Revista LiberAddictus. (En línea) 2009; (7 diciembre de 2010) URL disponible en: <http://www.infoadicciones.net/>.
30. FLORIÁN R., NÉSTOR M., PARADA A., Estudio del contenido de cannabinoides en muestras de marihuana (*Cannabis sativa* L.) Cultivadas en varias regiones de Colombia (Disponible en internet) . Sistema de Información Científica Redalyc. Vitae, Vol. 16, Núm. 2. Mayo. 2009. Universidad de Antioquia Medellín, Colombia. Pág. 237-244. URL: Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=169815392008>
31. LEZA, J .C.; LORENZO, P. Utilidad terapéutica del Cannabis y derivados. Editores: Julio Bobes García-Amador Calafat Far. Monografía de Cannabis. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Pág.: 149-168.
32. LEY No. 1008 “Coca y Sustancias Controladas”; Ley de 19 de julio de 1988. Víctor Paz Estensoro; Presidente Constitucional de la República; (Consultado en línea). El Honorable Congreso Nacional; 1988, ( fecha de acceso: 8 de diciembre de 2010); URL disponible en: <http://www.congreso.gov.bo/leyes/1008.htm>.
33. ERNESTO CALIZAYA. Alojamientos En San Pedro Albergan Hasta 80 Presos. La Razón Edición Digital. La Paz (2011 Julio 11) Nacional (Consultado en Linea) URL disponible en: <http://www2.la-razon.com/version.php?ArticleId=133538&EditionId=2587>.
34. Rosita-2 Proje; Final Report March 2006; Ghent University; Department Of Clinical Biology, Microbiology and Immunology de pintelan 185-9000; Gent – Belgium; 2006.

**XIV. ANEXOS:****Anexo N° 1****IDENTIFICACIÓN DE MUESTRAS**

<b>CODIGO</b>	<b>Firma de consentimiento</b>	<b>edad años</b>	<b>sangre 8 ml</b>	<b>Orina 50 ml</b>	<b>cabellos 100 mg</b>	<b>OBSERVACIONES</b>
BP-001	NO	24	SI	NO	SI	Volumen insuficiente
ZV-002	SI	39	SI	SI	SI	
OF-003	SI	38	SI	NO	NO	no existen muestras
GP-004	SI	40	SI	SI	SI	
MC-005	SI	57	SI	SI	SI	
HP-006	SI	40	SI	NO	SI	Volumen insuficiente
JM-007	SI	18	SI	SI	SI	
RC-008	SI	N/I	SI	SI	NO	no existen muestras
VV-009	SI	40	SI	NO	SI	Volumen insuficiente
TZ-010	NO	29	SI	SI	SI	
CM-011	SI	26	SI	NO	SI	Volumen insuficiente
IA-012	SI	46	SI	NO	NO	no existen muestras
SO-013	SI	57	SI	SI	SI	
MP-014	SI	57	SI	NO	NO	no existen muestras
GC-015	SI	38	SI	SI	SI	
CV-016	SI	18	NO	SI	SI	no existen muestras
HH-017	SI	32	SI	SI	SI	
VE-018	SI	52	NO	SI	NO	no existen muestras
QR-019	SI	22	SI	NO	SI	no existen muestras
GH-020	SI	57	SI	SI	NO	no existen muestras
BA-021	SI	44	SI	SI	NO	no existen muestras
CCH-022	SI	48	SI	NO	SI	no existen muestras
SM-023	SI	43	SI	NO	NO	no existen muestras
MS-024	SI	21	SI	SI	NO	no existen muestras
AC-025	SI	50	SI	SI	SI	
TC-026	SI	42	SI	SI	NO	no existen muestras
MN-027	SI	66	SI	SI	NO	no existen muestras
VT-028	SI	30	SI	SI	NO	no existen muestras
R-029	SI	40	SI	SI	NO	no existen muestras

LP-030	SI	50	SI	SI	NO	no existen muestras
QB-031	SI	30	SI	NO	SI	
AG-032	SI	22	SI	SI	NO	no existen muestras
CHC-033	SI	20	SI	SI	NO	no existen muestras
AL-034	SI	52	NO	SI	SI	
CC-035	SI	28	SI	NO	NO	no existen muestras
CM-036	SI	37	SI	SI	NO	no existen muestras
GA-037	SI	35	SI	NO	NO	no existen muestras
Q-038	SI	26	NO	SI	SI	no existen muestras
AS-039	SI	22	SI	NO	NO	no existen muestras
PP-040	SI	29	SI	NO	SI	Volumen insuficiente
AM-041	SI	31	SI	NO	NO	no existen muestras en cantidad suficiente
CC-042	SI	45	SI	NO	NO	no existen muestras
AF-043	SI	31	SI	SI	SI	
CN-044	SI	N/I	SI	SI	NO	no existen muestras
YO-045	SI	39	SI	SI	NO	no existen muestras
DM-046	SI	28	SI	NO	NO	no existen muestras
VQ-047	SI	33	SI	SI	NO	no existen muestras
FT-048	SI	22	SI	NO	SI	Volumen insuficiente
CH-049	SI	35	SI	NO	NO	Volumen insuficiente
TR-050	SI	50	SI	NO	NO	Volumen insuficiente
GG-051	SI	29	NO	SI	NO	Volumen insuficiente
PP-052	SI	52	SI	NO	NO	no existen muestras
VM-053	SI	44	SI	SI	SI	
CT-054	SI	36	SI	NO	SI	no existen muestras
LT-055	SI	27	SI	SI	NO	
PZ-056	SI	37	SI	NO	NO	no existen muestras
FV-057	SI	24	SI	SI	SI	
YP-058	SI	37	SI	SI	SI	
GA-059	SI	25	SI	SI	SI	
O-060	SI	36	SI	SI	NO	no existen muestras
VP-061	SI	20	SI	SI	SI	
GG-062	SI	23	SI	SI	SI	
PS-063	SI	25	SI	NO	NO	no existen muestras
HCH-064	SI	34	SI	SI	NO	no existen muestras

## Anexo N° 2

### MUESTRAS CALIFICADAS SEGÚN CRITERIO TOXICOLÓGICO

Cumplen con los requerimientos en cuanto a volumen, cantidad y existencia se refiere, para el empleo de las técnicas toxicológicas llevadas a cabo, durante el análisis.

No	CODIGO	Firma de consentimiento	SEXO	Muestra de sangre 8 ml	Muestra de Orina 50 ml	Muestra de Cabellos 100 mg
1	ZV-002	SI	Masculino	SI	SI	SI
2	GP-004	SI	Masculino	SI	SI	SI
3	MC-005	SI	Masculino	SI	SI	SI
4	JM-007	SI	Masculino	SI	SI	SI
5	SO-013	SI	Masculino	SI	SI	SI
6	GC-015	SI	Masculino	SI	SI	SI
7	HH-017	SI	Masculino	SI	SI	SI
8	AC-025	SI	Masculino	SI	SI	SI
9	MS-024	SI	Masculino	SI	SI	SI
10	AF-043	SI	Masculino	SI	SI	SI
11	VM-053	SI	Masculino	SI	SI	SI
12	LT-055	SI	Masculino	SI	SI	SI
13	FV-057	SI	Masculino	SI	SI	SI
14	YP-058	SI	Masculino	SI	SI	SI
15	GA-059	SI	Masculino	SI	SI	SI
16	VP-061	SI	Masculino	SI	SI	SI
17	MP-062	SI	Masculino	SI	SI	SI
18	control (-)1	SI	Femenino	SI	SI	SI
19	Control (-)2	SI	Masculino	SI	SI	SI
20	Control (+)	NO	Masculino	SI	SI	NO

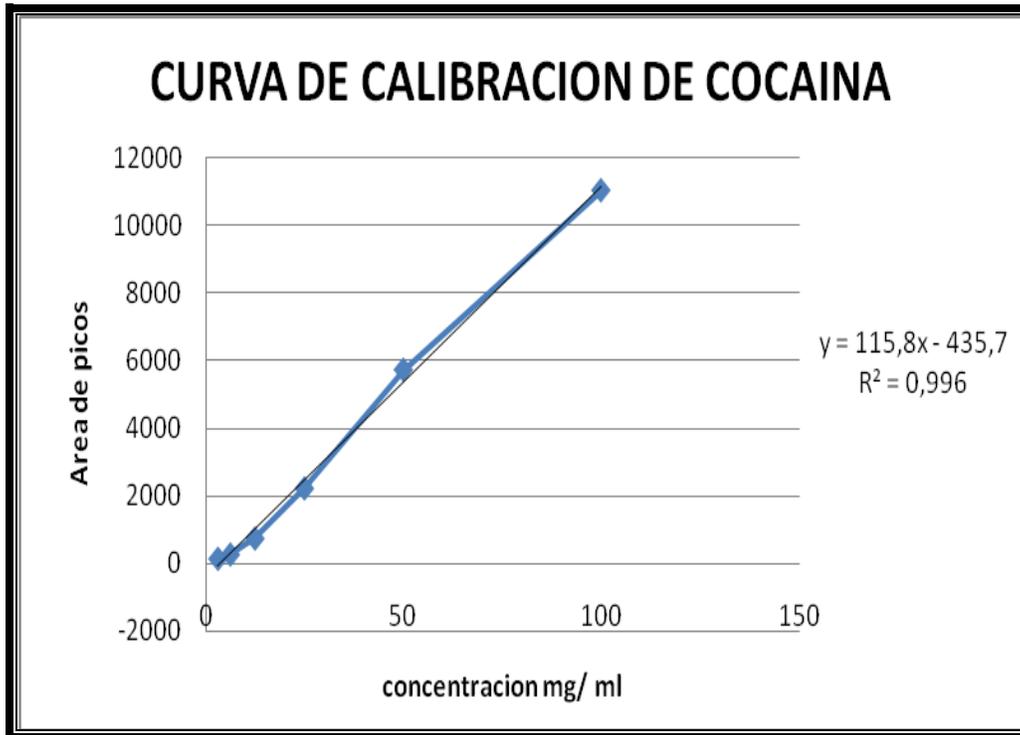
### Anexo N° 3

#### DATOS DE ENCUESTAS ADMINISTRADAS A LOS PACIENTES

No	CODIGO	EDAD	DECLARA CONSUMIR	Forma de administración	Tiempo de consumo en años	Mastica coca	Recibieron tratamiento de rehabilitación
1	ZV-002	39	Marihuana	Fuma	13	SI	NO
2	GP-004	40	Marihuana/ cocaína	Fuma	24	NO	SI
3	MC-005	57	Marihuana/ cocaína	Fuma/Inhala	25	NO	NO
4	JM-007	18	Marihuana/ cocaína	Fuma	0.3	NO	NO
5	SO-013	57	Marihuana/ cocaína	Fuma/Inhala	7	SI	NO
6	GC-015	38	Marihuana/ cocaína	Fuma	20	NO	SI
7	HH-017	32	Marihuana	Fuma	5	SI	NO
8	AC-025	50	Cocaína	Fuma	30	SI	NO
9	MS-024	21	Marihuana	Fuma	9	NO	NO
10	AF-043	31	Marihuana/ cocaína	Fuma/Inhala	11	SI	NO
11	VM-053	36	Marihuana	Fuma/Inhala	20	SI	NO
12	LT-055	27	Marihuana	Fuma	15	NO	SI
13	FV-057	24	Marihuana/ cocaína	Fuma/Inhala	10	SI	NO
14	YP-058	37	Cocaína	Inhala	2	SI	NO
15	GA-059	25	Marihuana	Fuma	7	NO	NO
16	VP-061	20	Marihuana/ cocaína	Fuma	1	NO	NO
17	MP-062	23	Marihuana/ cocaína	Fuma	3	NO	NO
18	control (-)1	23	No consume	No consume	No consume	No consume	No consume
19	Control (-)2	25	No consume	No consume	No consume	No consume	No consume
20	Control (+)	35	Marihuana/ cocaína	Fuma/Inhala	15	NO	NO

#### Anexo N° 4

### CURVA DE CALIBRACIÓN DE ESTÁNDAR DE COCAÍNA

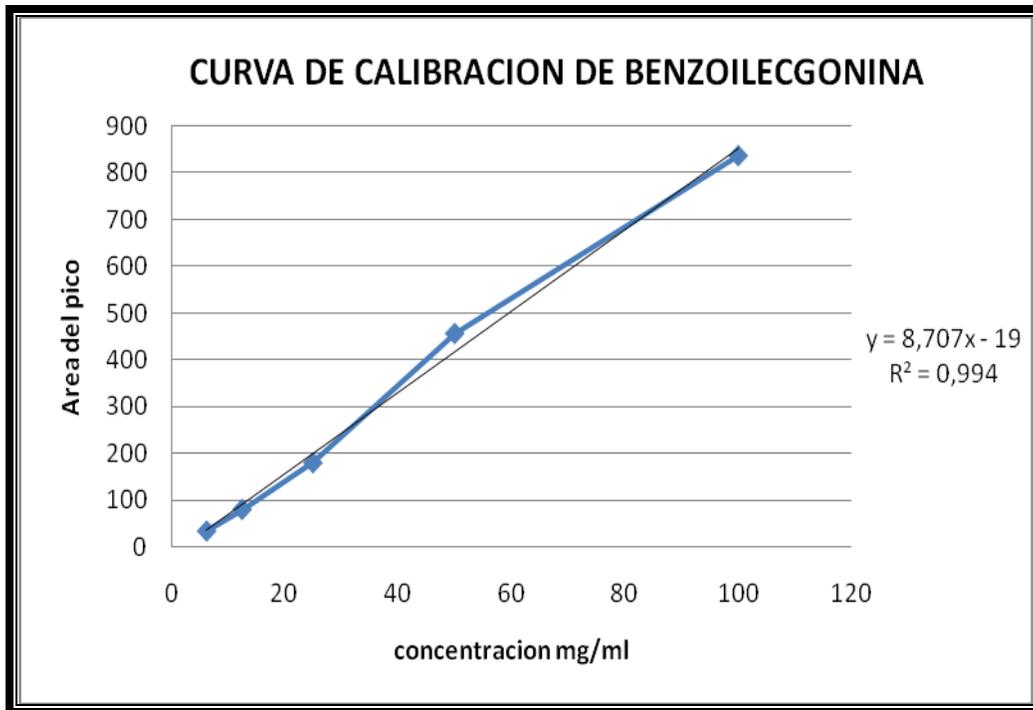


- Datos de elaboración de la Curva de Calibración

Concentración mg/ ml Estándar de Cocaína	área	Tiempo de retención
<b>100</b>	11042,15	8,128
<b>50</b>	5738,76	8,113
<b>25</b>	2232,27	8,103
<b>12,5</b>	749,36	8,077
<b>6,25</b>	278,67	8,075
<b>3,125</b>	153,08	8,054

## Anexo N° 5

### CURVA DE CALIBRACIÓN DE ESTÁNDAR DE BENZOILECGONINA

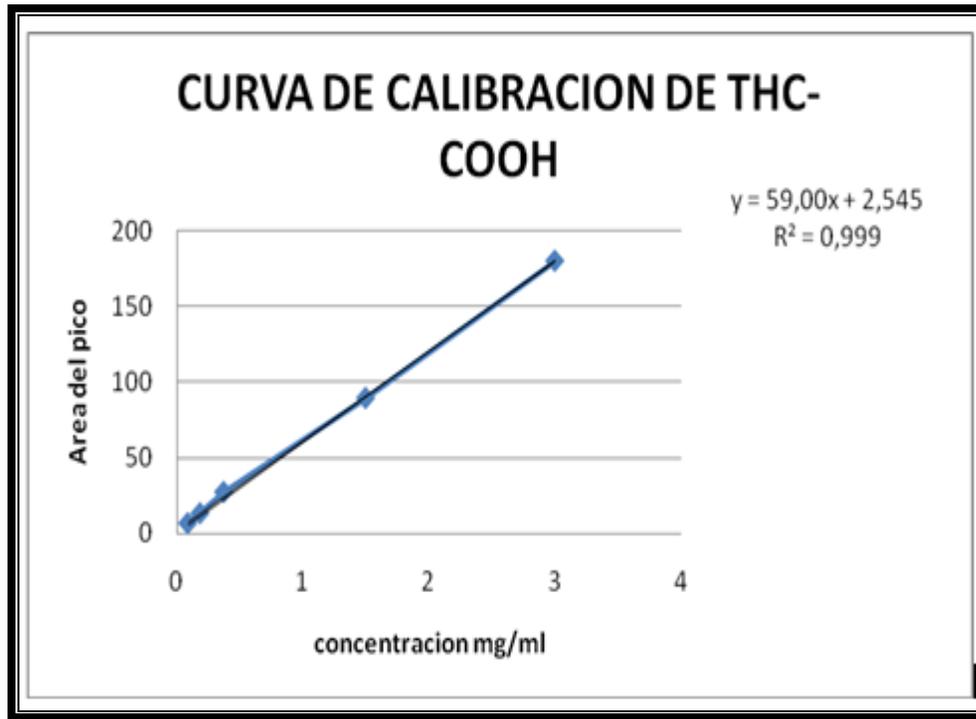


- Datos de elaboración de la Curva de Calibración

Concentración mg/ ml Estándar de Benzoilecgonina	área	Tiempo de retención
<b>100</b>	836,74	12,157
<b>50</b>	457,23	12,134
<b>25</b>	181,01	12,021
<b>12,5</b>	81,67	12,076
<b>6,25</b>	35,39	12,095

### Anexo N° 6

#### CURVA DE CALIBRACIÓN DE ESTÁNDAR DE CARBOXI-TETRAHIDROCANABINOL

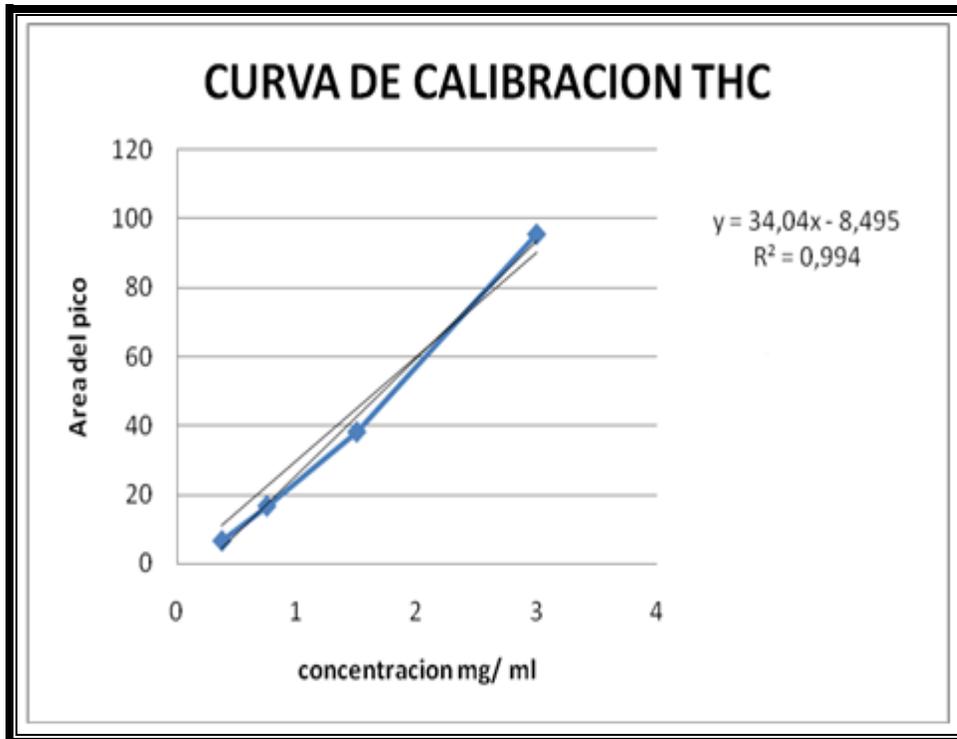


- Datos de elaboracion de la Curva de Calibración

Concentración mg/ ml Estándar THC-COOH	área	Tiempo de retención
<b>3</b>	180,12	9,589
<b>1,5</b>	89,42	9,547
<b>0,375</b>	27,29	9,517
<b>0,187</b>	13,24	9,56
<b>0,09</b>	6,67	9,579

### Anexo N° 7

CURVA DE CALIBRACIÓN DE ESTÁNDAR DE TETRAHIDROCANABINOL (THC) Y HIDROXI-TETRAHIDROCANABINOL (THC-OH)



- Datos de elaboración de la Curva de Calibración

Concentración mg/ml Estándar THC	área	tiempo de retención
<b>3</b>	95,48	10,815
<b>1,5</b>	38,31	10,571
<b>0,75</b>	16,89	10,563
<b>0,375</b>	6,83	10,592

**Anexo N° 8**

**CÁLCULO DEL LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN PARA COCAÍNA**

<b>Límite de detección y cuantificación para COCAINA</b>				
<b>mg/L</b>	<b>Y</b>	<b>Ý</b>	<b>Y-Ý</b>	<b>(Y-Ý)<sup>2</sup></b>
100	11042,15	10970,04	72,11	5199,85
50	5738,76	5546,55	192,21	36,94
25	2232,27	2315,7	-83,43	6960,56
12,5	749,36	762,2	12,64	159,77
6,25	278,67	269	9,67	93,51
3,125	153,08	151,62	1,46	2,13
			<b>Sumatoria=</b>	12452,76
			<b>DS=</b>	45,55
			<b>LD=</b>	0,31
			<b>LC=</b>	1,04

**Anexo N° 9**

**CÁLCULO DEL LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN PARA  
BENZOILECGONINA**

<b>Límite de detección y cuantificación para BENZOILECGONINA</b>				
<b>mg/L</b>	<b>Y</b>	<b>Ŷ</b>	<b>Y-Ŷ</b>	<b>( Y-Ŷ)<sup>2</sup></b>
100	836,74	842,47	-5,73	32,83
50	457,23	463,71	6,48	41,99
25	181,01	178,93	2,08	4,32
12,5	81,67	83,04	-1,37	1,88
6,25	35,39	36,85	1,46	2,13
			<b>Sumatoria=</b>	83,15
			<b>DS=</b>	4,08
			<b>LD=</b>	0,64
			<b>LC=</b>	2,14

**Anexo N° 10**

**CÁLCULO DEL LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN PARA THC-COOH**

<b>Límite de detección y cuantificación para THC-COOH</b>				
<b>mg/L</b>	<b>Y</b>	<b>Ŷ</b>	<b>Y-Ŷ</b>	<b>( Y-Ŷ)<sup>2</sup></b>
3	180,12	181,2	1,08	1,17
1,5	89,42	90,52	-1,1	1,21
0,375	27,29	26,78	0,51	0,26
0,187	13,24	12,91	0,33	0,11
0,09	6,67	6,72	-0,05	0,0025
			<b>Sumatoria=</b>	2,7525
			<b>DS=</b>	0,74
			<b>LD=</b>	0,87
			<b>LC=</b>	2,9

**Anexo N° 11**

**CÁLCULO DEL LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN PARA THC Y THC-OH**

<b>Límite de detección y cuantificación para THC Y THC-OH</b>				
<b>mg/L</b>	<b>Y</b>	<b>Ŷ</b>	<b>Y-Ŷ</b>	<b>( Y-Ŷ)<sup>2</sup></b>
3	95,48	96,03	-0,55	0,3
1,5	38,31	37,15	1,16	1,34
0,75	16,89	15,93	0,96	0,92
0,375	6,83	7,24	-0,41	0,17
			<b>Sumatoria=</b>	2,73
			<b>DS=</b>	0,82
			<b>LD=</b>	0,29
			<b>LC=</b>	0,96

## Anexo N° 12

### PROMEDIO Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS TIEMPOS DE RETENCIÓN DE LOS METABOLITOS EN EL ESTÁNDAR Y LAS MUESTRAS

	<b>Promedio tiempo de retención del estándar</b>	<b>Desviación de estándar</b>	<b>promedio tiempo de retención de las muestras</b>	<b>Desviación de estándar</b>
<b>COCAINA</b>	8.1	0.02	7,98	0.33
<b>BENZOILECGONINA</b>	12.1	0.05	13,29	0.91
<b>THC-COOH</b>	9.6	0.03	9,65	0.29
<b>THC Y THC-OH</b>	10.6	0.01	10,39	0.27

### Anexo N° 13

#### CÁLCULO DE LA SENSIBILIDAD PARA METABOLITOS DE COCAÍNA Y MARIHUANA

➤ Sensibilidad obtenida para la cocaína :

$$S: mc + S_{bl}$$

$$S: 109.4 \times 3365.715 + S_{bl}$$

$$S: 368,21 + 66,89$$

$$S: 435,1 \text{ en area} \quad \mathbf{S: 7,52 \text{ mg/L}}$$

➤ Sensibilidad obtenida para benzoilecgonina :

$$S: mc + S_{bl}$$

$$S: 8.43 \times 318.408 + S_{bl}$$

$$S: 2,68 + 66,89$$

$$S: 69,57 \text{ en area} \quad \mathbf{S: 10,17 \text{ mg/L}}$$

➤ Sensibilidad obtenida para THC-COOH :

$$S: mc + S_{bl}$$

$$S: 60,15 \times 63,348 + S_{bl}$$

$$S: 38,10 + 66,89$$

$$S: 104,99 \text{ en area} \quad \mathbf{S: 1,73 \text{ mg/L}}$$

➤ Sensibilidad obtenida para THC Y THC-OH

$$S: mc + S_{bl}$$

$$S: 30.04 \times 39.377 + S_{bl}$$

$$S: 11.82 + 66,89$$

$$S: 78,71 \text{ en area} \quad \mathbf{S: 2,56 \text{ mg/L}}$$

## Anexo N° 14

### ENCUESTA EXPLORATORIA

<b>Código SELADIS:</b> /11	Edad : años	Sexo:
<b>Nombre completo:</b>		fecha: Hora:

1. ¿Qué tipo de sustancia controlada consume?

2.- ¿En qué forma consume esta sustancia?

Vía intravenosa ( jeringas)	Oral	Inhalatoria (por aspiración)	Otros ( especifique)

3.- ¿Cuánto tiempo consume esta sustancia?

4.- ¿Cual es la frecuencia de consumo?

Casi nunca	A veces	A menudo	Siempre/ casi siempre
Número de veces/semana		Número de veces / día	A qué hora fue su último consumo?

6.- ¿Cuáles fueron los motivos para empezar a consumir?

7.- ¿Recibió algún tratamiento de rehabilitación?

8.- ¿Mastica hojas de coca?

¿con qué frecuencia lo hace?

Si	No

Diario	Ocasional

Opcional:

9.- ¿Hace cuánto tiempo dejo de consumir?

10. ¿Le parece difícil dejar de consumir?

Imposible	Muy difícil	Bastante difícil	No es difícil

Información o consultas: Telf.: 2612446 Lab. TOXICOLOGIA- SELADIS

## Anexo N° 15

### CONSENTIMIENTO INFORMADO (34)

Código SELADIS: /11
---------------------

A Ud. se le está preguntando si quiere participar en un estudio de investigación financiado por el Instituto SELADIS, para evaluar la utilidad de nuevos ensayos para determinar consumo reciente, habitual u ocasional de drogas de abuso. Para hacerlo Ud. debe firmar este consentimiento y suministrar muestras biológicas.

---

#### **CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Entiendo que en el caso de suministrar muestras biológicas:

- Las muestras sólo serán usadas con propósitos de investigación.
- Mis datos de identificación se mantendrán en absoluta reserva. Los resultados serán mantenidos confidencialmente.
- No hay riesgos conocidos en mi participación.
- Los recipientes de recolección de muestras están limpios y las personas que recogen las muestras de orina, sangre y cabellos han sido entrenadas para recoger las muestras con absoluta seguridad.
- Los resultados de la investigación no serán usados como evidencia contra mi persona en un proceso penal o civil, solo serán usados con propósitos de investigación.
- Mi participación es completamente voluntaria.
- No habrá consecuencias si declino participar en el estudio, pudiéndolo hacer en cualquier momento.
- Los análisis que se realizaran a las muestras que suministre no tendrán ningún costo.
- Si requiero un reporte de los resultados obtenidos, me será entregada una copia.

**Sabiendo estas cuestiones firmo este consentimiento permitiendo la realización del estudio, y por consiguiente otorgo a los investigadores permiso para obtener las siguientes muestras biológicas:**

Orina: \_\_\_\_\_ Cabellos: \_\_\_\_\_ Sangre: \_\_\_\_\_

Firma de la persona sujeta a investigación: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del investigador: \_\_\_\_\_

Dra. Carla Paye Larico

Toxicología- SELADIS

<sup>i</sup> Información o consultas: Telf.: 2612446 Lab. TOXICOLOGIA- SELADIS