

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

"DETECCION DE METILECGONINA, ETILECGONINA Y
COCAETILENO EN FLUIDOS BIOLÓGICOS COMO
RESULTADO DEL CONSUMO SIMULTANEO DE COCAINA
Y ALCOHOL POR EL METODO DE CROMATOGRÁFIA DE
GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS"



Informe de tesis

Presentado por:

Rosa Marina García Meckler

Para optar al título de
Química Farmacéutica

Guatemala, enero del 2001

DL
06
+ (2068)

JUNTA DIRECTIVA

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

DECANA: Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta

SECRETARIO: Lic. Oscar Federico Nave Herrera

VOCAL I: Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto

VOCAL: Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda

VOCAL III: Lic. Federico Adolfo Richter Martínez

VOCAL IV: Br. César Alfredo Flores López

VOCAL V: Br. Manuel Anibal Leal Gómez

ACTO QUE DEDICO

- A DIOS: Por darme la vida y la sabiduría para lograr uno de mis sueños más anhelados.
- A LA VIRGEN MARIA: Porque me ha guiado en los momentos difíciles.
- A MI MADRE: Profa. Zoila Marina Meckler de León, porque sin su ayuda y apoyo incondicional este sueño no hubiese sido posible.
- A MIS HERMANOS: Aldo Raúl y Angela Azucena, por todo su apoyo fraternal y amor que siempre me han demostrado.
- A MIS SOBRINOS: Mishel, Marlón, Carlos, Raúl, Rocio, Lily, Mildred, César, Pablo, Manfredo, y en especial a Karlen Fernanda, por la felicidad que me han brindado.
- A MI CUÑADO: Vinicio Betancourt, por el apoyo y colaboración que me ha dado.
- A MIS ABUELOS: Raúl Meckler (†) y Evangelina de Meckler (†), por su amor y cuidados que me brindaron.
- A MIS TIOS: Rafael, Amilcar, Carlos, Soledad, Antonio, Judith Mongue de Herrera y en especial a Consuelo Escobar de Meckler (Mamá Chelo) (†) por su amor y cuidados en mi vida.
- A MIS PRIMAS: Amarilis, Sandra Carolina, Mildred Meckler Escobar y esposos, por todos los bellos momentos que hemos compartido.

A MI MADRINA:

Octavia Enriquez, por su cariño y apoyo.

A MIS CATEDRATICOS:

Profa. Sofía Obregón y Lic. Juan José Campos, por sus enseñanzas.
Licda. Miriam Velarde, por su cariño y apoyo que me brindo durante mi carrera.

Al claustro de Química Farmacéutica por ser posible este sueño, en especial a la Licda. Lilian Irving Antillón y Estuardo Serrano.

A MIS AMIGAS:

Maritza, Luvia, Mónica, Mayra, Claudia, Sayira, Jeanneth, y las Licdas. Leslie, Viry, Rosita Rosario y Silvia quienes hicieron de los momentos difíciles algo agradable, gracias por la amistad, paciencia, cariño y estímulo que siempre me han brindado.

A MIS CENTRO DE ESTUDIOS:

Colegio "La Ilustración, de la ciudad de Mazatenango Suchitepéquez; por sus múltiples enseñanzas.

Universidad de San Carlos de Guatemala, en especial a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

A MIS QUERIDOS PUEBLOS:

Mazatenango lindo, pedacito de tierra que me vio nacer.

Ajaxá, San Martín Zapotitlán,

Retalhuleu tierra hermosa que me vio crecer.

Jalapa, al Hospital "Nicolasa Cruz, Jefatura de Area de Salud y su personal, por su colaboración en la realización de mi EPS.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, en especial a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, por ser el medio para llegar a adquirir los conocimientos que hoy se convierten en la herramienta que me llevará a emprender nuevos horizontes.

Al Ministerio Público, en especial al laboratorio químico/sección de sustancias controladas, por el apoyo técnico y económico brindado para para el desarrollo de la parte de experimental del trabajo de investigación.

A la Licda. Miriam Dolores Ovalle Gutiérrez de Monroy, por su asesoría, amistad y paciencia en el desarrollo del presente trabajo.

Al Lic. Fernando Girón, Lic. Estuardo Serrano y Dra. Ana Lucia Valle por sus oportunas observaciones en la corrección del presente trabajo.

Al Centro de Computo en especial a Luis César por su ayuda y colaboración.

INDICE

1.	RESUMEN	2
2.	INTRODUCCION	3
3.	ANTECEDENTES	4
4.	JUSTIFICACION	6
5.	OBJETIVOS	7
6.	HIPOTESIS	8
7.	MATERIALES Y METODOS	9
8.	RESULTADOS	13
9.	DISCUSION DE RESULTADOS	17
10.	CONCLUSIONES	19
11.	RECOMENDACIONES	20
12.	BIBLIOGRAFIA	21
13.	ANEXOS	23

1. RESUMEN

Uno de los sistemas más confiables de detección de la presencia de cocaína y sus diferentes metabolitos en fluidos biológicos, es la cromatografía de gases (CG) acoplada a espectrometría de masas (MS). El presente trabajo enfoca esta búsqueda con el propósito de establecer si efectivamente el consumo simultáneo de cocaína y alcohol, es el factor que provoca la formación de metilecgonina, etilecgonina y cocaetileno como metabolitos específicos.

Para poder efectuar el trabajo se hizo necesario utilizar el procedimiento de extracción sólido/sólido, basado en el empleo de columnas de sílica suavizada; posteriormente y para poder llevar a cabo la separación, detección e identificación de los componentes del extracto se utilizó (CG/MS). A través de este instrumental, el extracto es introducido al cromatógrafo de gases en donde mediante el empleo de una columna capilar adecuada, un gas acarreador y temperaturas previamente establecidas en métodos estandarizados se obtiene la separación de los diferentes analitos. El empleo del espectrómetro de masas como detector permite la identificación de los compuestos separados mediante mecanismos fisicoquímicos que dan lugar a la fragmentación de las moléculas y con ello la formación de diferentes iones, que a su vez origina espectros característicos aceptados internacionalmente y que son reconocidos mediante el uso del software específico del equipo.

La finalidad del presente trabajo es a nivel nacional llegar a establecer, descartar o dejar fundamentadas bases que permitan confirmar que los metabolitos metilecgonina, etilecgonina y cocaetileno son o no producto específico del consumo simultáneo de alcohol y cocaína. Lo anterior utilizando metodologías e instrumental que anteriormente se mencionó.

A través del desarrollo del trabajo no se detectó alcohol, cocaína y sus metabolitos en ocho muestras; se detectó alcohol pero no cocaína y sus metabolitos en dieciocho muestras, no se detectó alcohol pero sí cocaína y los metabolitos metilecgonina en nueve muestras y benzoilecgonina en tres muestras; se detectó alcohol y la presencia de cocaína y los metabolitos metilecgonina y etilecgonina en cinco y siete muestras respectivamente; y no se encontró el metabolito cocaetileno en ninguna de las muestras analizadas (Ver cuadro No.1 y No.2).

2. INTRODUCCION

El incremento constante del consumo de alcohol y de otras drogas (dentro de las que destaca la cocaína), en Guatemala se ha convertido en un problema de índole social, económico y legal; desde el ángulo que interese. En el presente trabajo se pretendió apoyar la función legal que cumple el Químico Farmacéutico en los análisis que se realizan en el laboratorio de sustancias controladas del Ministerio Público; estableciendo, analíticamente en el campo químico, la presencia en mayor o menor escala de metabolitos que fueron resultado del consumo simultáneo de alcohol y cocaína.

El estudio toxicológico del alcohol etílico es de interés debido a que éste se encuentra en proporciones variables en bebidas que son extensamente consumidas por la población guatemalteca. Además, es un problema social en Guatemala (1).

El alcohol es considerado como droga de adicción, debido a que su consumo se manifiestan los siguientes síntomas: compulsión, tolerancia, dependencia psíquica, dependencia física, síndrome de abstinencia, así como efectos nocivos para el individuo (6).

La cocaína de estructura molecular $C_{17}H_{21}NO_4$, peso molecular 303.36 g/mol; es un alcaloide que se extrae de las hojas de Eritroxylon coca, el cual afecta el sistema nervioso central, actuando como un estimulante (1,2,3,5).

La ecgonina cuya estructura molecular es $C_9H_{15}NO_3$ y de peso molecular 185.23 g/mol es la parte principal de la molécula de la cocaína, la cual es obtenida por medio de hidrólisis, y es usada en terapéutica como anestésico tópico (12).

El cocaetileno es una sustancia homóloga de la cocaína, insoluble en agua, soluble en alcohol y éter; cuya estructura molecular es $C_{18}H_{23}NO_4$ y con un peso molecular 317.38 g/mol el cual es usado en terapéutica como anestésico local. Según estudios realizados este metabolito se encuentra en el ser humano debido al consumo simultáneo de cocaína y alcohol (12).

En Guatemala, el consumo de la cocaína se ha incrementado y el consumo del alcohol es un problema social, razón por la cual se consideró importante realizar la búsqueda de los metabolitos metilecgonina, etilecgonina y cocaetileno; que hasta donde se sabe es producto del consumo simultáneo de estas dos drogas.

3. ANTECEDENTES

De acuerdo a lo investigado a nivel nacional, existen diferentes estudios realizados por instituciones relacionados con el alto consumo de drogas y alcohol, dentro de los mismos destacan los efectuados por la Secretaría Ejecutiva de la Comisión contra las Adicciones y el Tráfico Ilícito de Drogas de la Vicepresidencia de la República (SECCATID).

En el laboratorio químico del Ministerio Público se ha logrado detectar mediante el uso de cromatografía de gases y espectrometría de masas tanto la presencia de alcohol como de cocaína en fluidos biológicos (orina), lo anterior sin concluir, si la combinación de estas dos drogas permite la formación de metabolitos diferentes a los encontrados en caso de consumo separado de una u otra sustancia.

Existen algunas investigaciones realizadas, relacionadas con la detección de drogas o sus metabolitos; dentro de las cuales se encuentran las siguientes:

- a.) Lys, Morales Estrada. "Evaluación de dos métodos directos de cromatografía gas - líquido para la determinación de alcohol etílico en sangre". 1994.
- b.) Jonathan M. Et al. Método de derivatización doble de cromatografía de gases / espectrometría de masas, para ensayo simultáneo de metanfetaminas, cocaína, codeína penicilina metadona y sus metabolitos. Baltimore, MD (4).
- c.) Hillary. J. Et al. Asociación entre la concentración de la cocaína, benzoilecgonina y metilester de ecgonina. New York (4).
- d.) Rebecca A. Et al. Eliminación de cocaína y metabolitos en plasma, saliva y orina siguiendo una repetida administración oral por cromatografía de gases / espectrometría de masas (4).

- e.) James. J. Et al, Análisis de cationes de orina por cromatografía de gases / espectrometría de masas. División de toxicología forense. Washington (4).

- f.) Pirijo Lillsunde. Et al, Análisis simultáneo de varios opiáceos, anfetaminas, benzodiazepinas, cocaína y sus metabolitos en orina por cromatografía de gases / espectrometría de masas. Instituto Nacional de Salud Pública. Laboratorio de Farmacología y Toxicología, Helsinki, Finlandia (4).

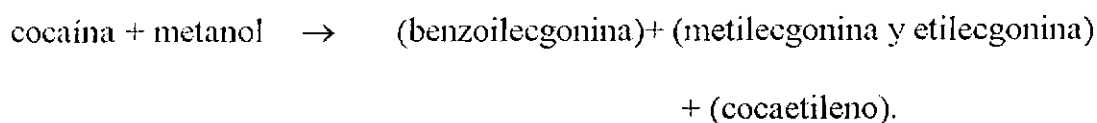
- g.) Robert Meatherall. Confirmación rápida por cromatografía de gases / espectrometría de masas de anfetaminas de orina según derivados propilcloroformo. Laboratorio Médico. Hospital Nacional General San Bonifacio, Winnipeg, Canadá (4).

4. JUSTIFICACION

El consumo cada vez mayor de diferentes drogas en el país, se ha convertido en un verdadero problema social y éste ha repercutido en muchos campos. Dentro de los mismos, destaca el legal o forense y en el área técnica del profesional Químico Farmacéutico.

En el campo legal en el cual se realizan los peritajes; o análisis de diferente naturaleza, el recurso científico en este caso toxicológico/analítico, es de mucha importancia para poder respaldar con pruebas específicas la presencia o ausencia de las sustancias ingeridas y posteriormente presentes en fluidos biológicos. De acuerdo a lo determinado por diferentes instituciones como la Secretaría Ejecutiva de la Comisión contra las Adiciones y el Tráfico Ilícito de Drogas de la Vicepresidencia de la República (SECCATID), y otras asociaciones de prevención y control del consumo de las drogas, han llegado a establecer que alcohol más cocaína representan dos de las sustancias de mayor consumo en Guatemala; por lo que se consideró necesario hacer una investigación que correlacione ambas drogas, y si el consumo simultáneo provoca la formación del metabolitos como metilecgonina, etilecgonina y cocaetileno. La detección de dichos metabolitos ha llevado a estudiosos en la materia a considerar que los mismos son producto del consumo de ambas drogas simultáneamente, ya que no se ha descubierto el mismo en consumos aislados. (Boletín TIAFT, 1999)*

Estudios realizados, han llegado a concluir que los metabolitos formados de la cocaína se dan gradualmente en las siguiente proporciones:



Aproximadamente el 10% de la metilecgonina se transforma en cocaetileno en el consumo de alcohol en altas concentraciones.

La detección de la ecgonina en sus formas de éster benzílico, el mayor metabolito de la cocaína, se realiza mediante el empleo de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas así como procedimientos de derivatización, con reactivos especiales que permiten la silanización del compuesto y su mejor detección en espectrometría de masas.

* The International Asociation Forensic.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- 5.1.1. Determinar la presencia de metabolitos metilecgonina, etilecgonina y cocaetileno en orina, mediante el uso de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

5.2 OBJETIVO ESPECIFICOS

- 5.2.1 Establecer con certeza los metabolitos más comunes derivados de la ingesta de cocaína y alcohol por espectrometría de masas.
- 5.2.2 Determinar la correlación entre la historia clínica y los resultados en el laboratorio respecto a los metabolitos detectados.

6. HIPOTESIS

Los flúidos de personas que consumen cocaína y alcohol, presentarán los metabolitos siguientes: metilecgonina, etilecgonina y benzoilecgonina.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Las muestras de fluidos biológicos provenientes de personas con historia clínica documentada (fundamentalmente orina, sangre y humor vitreo), para detectar la presencia de los metabolitos metilecgonina, etilecgonina y cocaetileno del consumo simultáneo de cocaína y alcohol por medio de extracción sólido – sólido y su posterior detección por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

7.2 MEDIOS

7.2.1. HUMANOS

7.2.2. AUTOR: Br. Rosa Marina García Meckler

7.2.3. ASESORA: Licda. Miriam Dolores Ovalle Gutiérrez de Monroy

7.2.2. INSTALACIONES

Instalaciones del laboratorio químico de toxicología del Ministerio Público

7.2.3. INSTRUMENTAL Y TECNICO

7.2.3.1 Cromatógrafo de gases Hewlett-packard 6890 acoplado a un espectrómetro de masas Hewlett-Packard 5973 y su software chemstation con biblioteca Nist. 98 L.

7.2.3.2 Auto muestreador ALS

7.2.3.3. Cristalería del laboratorio

7.2.3.4. Columnas de extracción sílica suavizada

7.2.3.5. Bomba de compresión

7.2.3.6. Agitador eléctrico (vortex)

7.2.4. REACTIVOS:

Amortiguador de fosfato (pH 6)

Acido acético IM

Hexano

Acetato de etilo

Cloruro de metileno

Metanol

HCL

Isopropanol

NH₄OH

7.3 PROCEDIMIENTO:

7.3.1. Reunir el número de muestras a analizar:

CONTROLES

(Solución Patrón):

Pesar 5.6 mg de la muestra control de cocaína/HCl, pesar por separado 6.25 mg de la muestra control de benzoilecgonina/tetrahidratada. Disolver cada una de las muestras y completar en matraces diferentes de 10 ml con metanol. Rotular los matraces.

(Solución de Trabajo):

Colocar 200ul del estándar de cocaína + 200ul del estándar de benzoilecgonina y completar en un matraz de 10 ml con agua destilada. Rotular el matraz.

(Solución de concentración conocida o estándar):

Colocar 500ul de la muestra de trabajo y añadirlo a un matraz de 10 ml y completar este con sangre diluida en un poco de agua destilada o agua salina. Rotular el matraz.

7.3.2. Preparación de la muestra:

A 1 ml de la muestra en un tubo de ensayo, añadir 4 ml de agua destilada, centrifugar por 10 minutos y descartar el precipitado colocando la solución en otro tubo de ensayo al cual se le agrega 2 ml de buffer de fosfato pH 6.0, agitar y posteriormente tomarle el pH el cual debe estar entre un rango de 5.5 - 6.5 sino esta en este rango se debe ajustar ya sea con fosfato monobásico o fosfato dibásico de sodio.

7.3.3. Preparación de la columna (CSDAU 020)*

Agregar 3 ml de metanol colocando primero 1 ml abrir las llaves para permitir que fluya y repetir la operación hasta haber colocado los 2 ml restantes, luego adicionar 1 ml más. Luego agregar 3 ml de agua destilada colocando primero 1 ml abrir las llaves para permitir que fluya y luego repetir la operación hasta haber colocado los 2 ml restantes, adicionar 1 ml de buffer de fosfato 0.1 M pH 6 abrir las llaves para permitir que fluya. Cerrar las llaves para detener el flujo cuando aún quede 1/3 parte de la última porción de agua destilada para no dejar secar la columna.

*CSDAU 020. Patente registrada de la columna de silica gel suavizada y previamente preparada por la casa productora para detectar drogas de abuso ya sea ácidas o básicas.

7.3.3.1. Adición de la muestra a la columna:

Agregar la muestra en la columna, o a través de un filtro especial en caso de muestras muy grasosas o precipitados; hacerlo a una velocidad 1 – 2 ml/minuto.

7.3.3.2. Lavado de la columna:

Agregar sobre la columna directamente 3 ml de agua destilada, colocando primero 1 ml; abrir las llaves para permitir que fluya y repetir la operación hasta haber colocado los 2 ml restantes. Luego agregar 3 ml de ácido acético 1 M, colocando primero 1 ml; abrir las llaves para permitir que fluya y repetir la operación hasta haber colocado los 2 ml restantes. (ajustando este valor con el manifold o caja de vacío).

Secar la columna de 2 - 5 minutos a un vacío de 10 pulgadas de mercurio.

Luego agregar 2 ml de hexano colocando primero 1 ml abrir las llaves para permitir que fluya y repetir la operación hasta haber colocado el ml restante.

7.3.3.3. Elución de las drogas ácidas y neutras: (Ver anexo No. 5)

Agregar 3 ml de la mezcla de hexano/acetato de etilo (50:50), colocando primero 1 ml abrir las llaves para permitir que fluya y repetir la operación hasta haber colocado los 2 ml restantes.

El solvente debe pasar a través de la columna a una velocidad de 5 ml/min.

7.3.3.4. Secar el solvente eluido:

Evaporar a sequedad a una temperatura no mayor de 40°C.

Reconstituir con 100 µl de acetato de etilo.

7.3.3.5. Elución de las drogas básicas (dentro de este grupo está comprendida la cocaína y sus metabolitos). *Ver anexo No. 5*

Agregar 3 ml de solvente de cloruro de metileno/isopropanol/ NH₄OH (78:20:2), coleccionar el solvente eluido a una velocidad de 1 – 2 ml/min.

Nota: Preparar los solventes de elución diariamente.

7.3.3.6. Secar el solvente eluido:

Evaporar a sequedad a no más de 40°C cuidando de no exceder esta temperatura. Reconstituir con 100 ul de metanol.

7.3.3.7. Inyección de las drogas básicas:

Inyectar 1 ul en el cromatógrafo de gases acoplado al espectrometría de masas.

7.4 DISEÑO DE INVESTIGACION :

7.4.1 MUESTREO:

7.4.1.1 Forma de Muestreo:

No probabilístico.

7.4.1.2 Tamaño de la Muestra:

Se analizaron 50 muestras de fluidos biológicos previamente identificadas en el laboratorio de sustancias controladas del Ministerio Público.

7.4.1.3. Variables de Interés:

Identificación de los siguientes metabolitos resultantes de la ingesta del consumo simultáneo de cocaína y alcohol:

- Metilecgonina
- Etilecgonina
- Cocaetileno

8. RESULTADOS

Se partió de un lote de 50 muestras de sangre las mismas se sometieron a análisis de presunción para presencia de drogas por medio de cromatografía en capa fina estandarizada (sistema de TOXILAB) y confirmatorio para alcohol (microdifusión y con cromatografía de gases).

Posteriormente se procedió a efectuar los análisis de confirmación de presencia de metabolitos de cocaína por medio de cromatografía de gases (GC) acoplada a espectrometría de masas (MS), para poder llegar a este paso se hizo necesario efectuar previamente un procedimiento de extracción con columnas específicas para drogas de abuso por el método sólido-sólido.

Del extracto final se inyectó al cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas un microlitro (ul), cantidad que permite que dicho equipo separe, detecte y confirme la presencia de alguna de las sustancias buscadas. La confirmación se lleva a cabo mediante la comparación del espectro de masas obtenidos con el espectro de la droga pura.

Se estableció por medio de los espectros de masas (Ver anexo No. 8) que de las 50 muestras electas los resultados fueron los siguientes:

CUADRO No. 1

DETECCION DE ALCOHOL Y COCAINA

NUMERO DE MUESTRA	ALCOHOL	METACOLITOS DE COCAINA
1	POSITIVO	NEGATIVO
2	POSITIVO	NEGATIVO
3	POSITIVO	NEGATIVO
4	POSITIVO	NEGATIVO
5	POSITIVO	NEGATIVO
6	POSITIVO	METILECGONINA
7	POSITIVO	NEGATIVO
8	NEGATIVO	METILECGONINA
9	POSITIVO	NEGATIVO
10	POSITIVO	NEGATIVO
11	POSITIVO	NEGATIVO
12	POSITIVO	NEGATIVO
13	POSITIVO	NEGATIVO
14	POSITIVO	NEGATIVO
15	POSITIVO	NEGATIVO
16	POSITIVO	NEGATIVO
17	POSITIVO	METILECGONINA
18	NEGATIVO	NEGATIVO
19	POSITIVO	NEGATIVO
20	POSITIVO	NEGATIVO
21	POSITIVO	NEGATIVO
22	NEGATIVO	NEGATIVO
23	NEGATIVO	NEGATIVO
24	NEGATIVO	METILECGONINA
25	NEGATIVO	METILECGONINA
26	POSITIVO	ETILECGONINA
27	POSITIVO	METILECGONINA
28	NEGATIVO	METILECGONINA
29	NEGATIVO	METILECGONINA

30	NEGATIVO	NEGATIVO
31	POSITIVO	METILECGONINA
32	NEGATIVO	METILECGONINA
33	POSITIVO	ETILECGONINA
34	NEGATIVO	METILECGONINA
35	POSITIVO	ETILECGONINA
36	NEGATIVO	METILECGONINA
37	POSITIVO	METILECGONINA
38	POSITIVO	METILECGONINA
39	NEGATIVO	BENZOILECGONINA
40	POSITIVO	ETILECGONINA
41	NEGATIVO	BENZOILECGONINA
42	POSITIVO	ETILECGONINA
43	NEGATIVO	NEGATIVO
44	NEGATIVO	NEGATIVO
45	POSITIVO	ETILECGONINA
46	NEGATIVO	NEGATIVO
47	NEGATIVO	NEGATIVO
48	POSITIVO	ETILECGONINA
49	NEGATIVO	NEGATIVO
50	NEGATIVO	BENZOILECGONINA

CUADRO No. 2

DESCRIPCION CONDENSADA DE CORRELACION ENTRE
ALCOHOL Y METABOLITOS DE COCAINA

MUESTRA	ALCOHOL NEGATIVO METABOLITOS DE COCAINA NEGATIVOS	ALCOHOL POSITIVO METABOLITOS DE COCAINA NEGATIVOS	ALCOHOL NEGATIVO METILECAGONINA POSITIVO	ALCOHOL POSITIVO METILECAGONINA POSITIVO	ALCOHOL NEGATIVO ETILECAGONINA POSITIVOS	ALCOHOL POSITIVO ETILECAGONINA POSITIVOS	ALCOHOL NEGATIVO BENZOILECAGONINA POSITIVOS	ALCOHOL POSITIVO BENZOILECAGONINA POSITIVO
CANTIDAD	8	18	9	5	0	7	3	0
PORCENTAJES	16%	36%	18%	10%	0%	14%	6%	0%

9. DISCUSION DE RESULTADOS

Según la bibliografía consultada (2, 3, 4 y 7) de la ingesta simultánea de alcohol y cocaína, no se ha podido establecer con certeza hasta la fecha, la formación de un metabolito específico. Sin embargo existen presunciones con bastante fundamento para considerar que cocaetileno sea efectivamente el metabolito producido por la ingesta simultánea de ambas drogas; también existen estudios que han efectuado y que aunque han planteado la hipótesis de considerar probable la formación de etilecgonina y metilecgonina como metabolitos resultantes de dicho consumo, no han podido ser concluyentes. Sin embargo, existen afirmaciones aceptadas a nivel de congresos científicos y diferentes autoridades en el área toxicológica, que reconocen que la benzoilecgonina es el resultado de la ingesta de la cocaína aislada del alcohol.

Los resultados obtenidos en el trabajo muestran la presencia de los metabolitos siguientes: (18% y 14%) de metilecgonina, (10%) de etilecgonina y (6%) de benzoilecgonina (ver cuadro No.2 y anexo No.4). También establecen que nunca fue detectado el metabolito cocaetileno en las muestras analizadas. Analizando detenidamente los resultados en mención; puede considerarse que la ausencia de éste último, pudo deberse entre otras causas a la utilización de procedimientos de extracción muy generalizados para cocaína y sus metabolitos más abundantes y por lo tanto poco específicos para cocaetileno. También se puede considerar la posibilidad de la no detección por falta de derivatización de los extractos, procedimiento que no se efectuó dado a que no se tenía estipulado como parte de la presente tesis en virtud de la dificultad de obtener los agentes derivatizantes necesarios en el mercado local. Así mismo, puede pensarse que el cocaetileno no estuviese presente en el bloque de muestras trabajadas.

Insistiendo en lo investigado en relación al consumo y posterior detección de cocaína y sus metabolitos, se conoce lo siguiente: Existen estudios efectuados tanto a nivel de extracción -procedimiento sólido/sólido- similar al empleado en el presente trabajo. Existen estudios efectuados sobre la fase de detección utilizando cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, equipo que se utilizó en el desarrollo de esta tesis.

Es importante mencionar que los estudios mencionados fueron realizados en laboratorios de Tampa., Miami, San Juan Puerto Rico y Canadá. Los mismos se realizaron sobre cantidades que no superan las cien muestras y se han efectuado en períodos que oscilan de seis a doce meses de duración; cabe destacar que en la mayoría de ellos si han utilizado la técnica de derivatización, que como ya se mencionó no fue posible utilizar en el presente trabajo.

Según los resultados obtenidos del análisis de cincuenta muestras de flúidos biológicos analizadas; podemos resumir lo siguiente:

18% de las muestras dio resultado negativo para presencia de alcohol y positivo para el metabolito de la cocaína metilecgonina, que se supone es originado por el consumo simultáneo de ambas drogas. Estos resultados llevan a suponer que el individuo haya metabolizado y excretado totalmente el alcohol, dado que el tiempo de eliminación de éste es de aproximadamente ocho horas; mientras que el de la cocaína, cuyo metabolito si fue detectado, es de aproximadamente setentidos horas. Estos individuos cuentan con antecedentes de consumo crónico de alcohol.

Los metabolitos etilecgonina y metilecgonina fueron encontrados en un 14% y 10% respectivamente de las muestras analizadas donde resultado positivo para la presencia de alcohol y para cocaína. Este resultado lleva a pensar que los metabolitos anteriormente mencionados pudieron ser consecuencia directa del consumo simultáneo de ambas drogas y que la muerte del individuo se diera en el período de metabolización que abarca a ambas, es decir no más de ocho horas post-consumo.

6% de las muestras analizadas dio resultado negativo para alcohol y positivo para benzoilecgonina, no se conoce la causa de muerte de estos individuos, pero los mismos sí poseen antecedentes de consumo crónico de alcohol. Esto lleva a corroborar lo ya establecido por estudiosos de la materia, en el sentido de que la benzoilecgonina no es producto del consumo simultáneo de ambas drogas.

16% de las muestras analizadas dio resultado negativo para alcohol y para cualquiera de los metabolitos de la cocaína, resultado que lleva a pensar a que no hubo consumo de ninguna de estas drogas.

36% de las muestras analizadas dio resultado positivo para alcohol y negativo para los metabolitos de la cocaína.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 Los metabolitos metilecgonina y benzoilecgonina fueron encontrados en las muestras que resultaron negativas para alcohol y positivo para cocaína.
- 10.2 En las muestras que resultaron positivas alcohol y cocaína se encontraron los metabolitos metilecgonina y etilecgonina.
- 10.3 En las muestras que resultaron positivas para alcohol y negativas para cocaína no se encontraron los metabolitos metilecgonina y etilecgonina .
- 10.4 No se encontró la presencia del metabolito cocaetileno en ninguna de las muestras analizadas.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Hacer verificaciones de sensibilidad del equipo y comparación con valores obtenidos en otros países.
- 11.2 Utilizar un método específico que permita la detección del metabólito cocaetileno, posiblemente utilizando algún derivatizante como BSTFA. (Ver anexo No. 6)

12. BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez de Rebage L. 1996. "Compendio de Farmacodependencia y Alcoholismo", Guatemala. Hospital Universitario San Vicente de Paul. Departamento de Toxicología . pp. 48 - 83
2. Carrillo, A. 1981. "Lecciones de Medicina, Forense y Toxicológica", Guatemala. Ed.Universitaria. pp. 315 - 318
3. Casarett & Doull. 1975. Toxicology: The Basic Science of Poisons. New York. Macmillan. 324p.
4. Congress of the International Association of Forensic Toxicologist (TIAF) and the Society of Forensic Toxicologist (SOFT), Program and Abstracts October 31 - November 4 de 1994 en Tampa Florida. 521 p. y Puerto Rico, October 9 - 14 de 1999. pp. 40,41, 71
5. Conn Ph. D.P. M. 1991. "Principios de Farmacología", México. El Manual Moderno. pp. 181 - 189
6. Charles A. et al. 1998. "Chromatographic Methods In Gas Analysis", Hewlett - packard. 44p.
7. Fabre, Rene. Et al. 1962. Compendio de Toxicología. Caracas; Venezuela. Ediciones de la biblioteca. pp. 282 - 302
8. Gisbert Calabulg, J. A. 1994. "Medicina Legal y Toxicológica," 4ta. Edición. Barcelona, España. Masson. pp. 1434, 1829, 1839

9. Gonzales, et al. 1977. Legal Medicine: Pathology and Toxicology. 2da. Ed. New York. Academic Press, pp. 321 – 324; 350 – 354
10. Goodman & Gilman Alfred. 1996 “Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica”, 9ava. Edición. México. McGRAW – HILL Interamericana, pp. 296, 360, 610, 1747
11. Litter, Manuel. P. G. 1987. “Farmacología Experimental y Clínica”, 7a. Edición. Buenos Aires El Ateneo pp. 572, 1439, 1829, 1834
12. Merck. “The Index Merck”, 10th. Edición. 1986. U.S.A. Raahway, N.J. pp. 348, 349, 590
13. Remigton’s Pharmaceutical Science, 15 ed. Pensylvania, Mack Easton, pp.360 - 377
14. Skoog, D., et al. 1994. “Análisis Instrumental”, 4ta. Edición España McGraw-Hill. pp. 1,20,493,511,705,721
15. Sunshine, I. 1998. Methodology for Analitical Toxicology. CRC Press, USA. pp. 298 – 299
16. Tim, Marnell. 1997. “Drug Identification Bible”, 3era. Edición. Denver. pp. 434 – 456

13. ANEXOS

INDICE DE ANEXOS

ANEXO	Página
Anexo No. 1 Generalidades del alcohol etílico	25
Anexo No. 2 Generalidades de la cocaína	33
Anexo No. 3 Cromatografía	44
Anexo No. 4 Gráfica	45
Anexo No. 5 Clasificación de las drogas	46
Anexo No. 6 Estructura molecular BSTFA	47
Anexo No. 7 Metabolismo y excreción de la cocaína	48
Anexo No. 8 Cromatograma y espectro	49

ANEXO No.1

GENERALIDADES DEL ALCOHOL ETILICO

ORIGEN:

El alcohol etílico, etanol o simplemente alcohol, es considerado como la droga más antigua y de uso más generalizado en el mundo. Es un material que médicamente no tiene más que una importancia secundaria, pero que a diario consumen decenas de personas. Debido a su uso y abuso generalizado, ha sido objeto de un estudio intenso.

El alcohol etílico se obtiene generalmente por la fermentación de los hidratos de carbono por las levaduras en industrialmente se produce en especial a partir de la melaza.

Los líquidos naturales que poseen alcohol etílico se llaman bebidas alcohólicas y se pueden dividir en dos clases: 1. Bebidas no destiladas, obtenidas por fermentación, entre las que tenemos la cerveza, el vino tinto no fortificado y fortificado o generoso. 2. Bebidas destiladas o licores que obtienen por destilación de la masa fermentada de materiales vegetales, entre estos están el coñac, whisky, ginebra, ron.

Las bebidas no destiladas contienen del 5 al 20 % de alcohol y las destiladas contienen un promedio del 50 % del alcohol. Aunque los antiguos consideraban al alcohol como una droga estimulante, el alcohol, se ha comprobado que es una droga depresora del sistema nervioso central de acción no específica.

Además de estos efectos, el consumo inmoderado de alcohol ocasiona uno de los problemas sociales más grandes como lo es el del alcoholismo.

En las bebidas alcohólicas se encuentra una mezcla de alcoholes superiores al alcohol etílico, especialmente el alcohol butílico y amílico, pero en muy escasa cantidad que no influye prácticamente, de manera que la acción de las bebidas alcohólicas se debe esencialmente a su contenido de alcohol etílico (10, 11).

PROPIEDADES FISICAS:

Líquido inflamable, muy movible, incoloro, claro, olor agradable, sabor ardiente. Absorbe agua rápidamente del aire; temperaturas, cuando es puro es neutro con todos los indicadores, gravedad específica a 15.56°C es 0.81; contiene no menos de 92.3 % por peso o 94.9 % por volumen de alcohol etílico.

Solubilidad: Miscible con agua, acetona, cloroformo, éter y muchos otros solventes orgánicos (12, 13).

PROPIEDADES QUIMICAS:

El etanol arde con llama azulada pálida. Reacciona con el sodio para formar etóxido de sodio (alcoholato), y con los ácidos orgánicos para dar éteres.

FORMULA MOLECULAR:	C_2H_5OH	
PESO MOLECULAR:	46.07	(17,18)

ACCION FARMACOLOGICA:

Farmacológicamente la acción que ejerce el alcohol fundamentalmente sobre el sistema nervioso central es depresora, produciendo una parálisis descendente inespecífica, no selectiva (11).

La acción depresora que ejerce el etanol sobre el sistema nervioso central se ha estudiado tanto en animales como en hombres, aunque referente a este último hay una opinión que sostiene que a pequeñas dosis el alcohol es un estimulante nervioso que puede aumentar la actividad del sujeto; esta opinión es errónea, pues estudios han demostrado que la aparente estimulación se debe a la liberación de ciertos centros nerviosos inferiores por depresión de los centros nerviosos superiores (11).

Para el estudio del proceso de acción del alcohol sobre el sistema nervioso central, se ha dividido este en cuatro períodos: (11).

PERIODO I: Se produce con una concentración sanguínea de 5 a 150mg/100 ml. En un comienzo el sujeto parece no estar influido visiblemente por la droga, pero pruebas psicológicas demuestran la existencia de alteración funcionales en la corteza cerebral, así la memoria, atención y asociación de ideas están perturbadas, aparece el nistagno que son movimientos involuntarios de los glóbulos oculares (9, 11).

Se inhiben los centros superiores inhibidores, lo que da por resultado la liberación del tono emocional, que depende esencialmente la actividad de centros subcorticales; el tono emocional es particular para cada persona. La falta de autocrítica da al sujeto la sensación de euforia, un exceso de confianza en sí mismo, aunque su conducta dependerá en gran parte del ambiente. Se ha comprobado la producción de sueño como resultado de la acción depresora, sobre la formación reticular.

PERIODO II: Se produce con una concentración sanguínea de 150 a 250 mg/100 ml. Las alteraciones funcionales son ya evidentes para el observador apareciendo trastornos objetivos, es la ebriedad; las modificaciones radican principalmente en la palabra confusa e incoordinada, la postura y la marcha en las que se pierde coordinación, existe ataxia y frecuentemente aparece el signo de Romberg, tendencia a la caída cuando se cierran los ojos. Todo esto se debe a la depresión de los centros posturales incluyendo los vestibulares y el cerebelo. También se observa incoordinación en los músculos oculares, puede aparecer la visión doble (diplopia). La pérdida total de autocontrol por falta de inhibición puede llegar a producir actos de violencia. La sensibilidad dolorosa está disminuida, pues la ingestión de 60 ml de alcohol eleva el umbral del dolor hasta un 40 % sin afectar percepciones sensoriales.

PERIODO III: Se produce con una concentración sanguínea de 250 a 350 mg/100 ml. Al producir el alcohol la parálisis descendente provoca sueño profundo, inconsciencia, estupor, llegando al coma, semejante a la anestesia general, en este período ya se ha afectado los centros espinales.

PERIODO IV: Se produce con una concentración sanguínea de 350 a 450 mg/100 ml. y más. Al deprimirse los centros bulbares: vasomotor y respiratorio existe el peligro de muerte, el coma es profundo, la piel está húmeda y fría y el pulso acelerado, las pupilas dilatadas y la respiración lenta.

La muerte se produce por parálisis respiratoria y se produce con concentraciones de alcohol en la sangre de 450 mg/100 ml. y más (11).

ABSORCION Y DISTRIBUCION DEL ALCOHOL:

El alcohol no sufre cambios químicos en el estómago, ni en el intestino, y en el momento en que se ingiere está listo para absorberse. El paso del alcohol hacia el interior de los capilares sanguíneos del tubo digestivo y su distribución en los distintos tejidos del cuerpo, se rige principalmente por dos de sus propiedades físicas: su alto poder de difusión y su completa solubilidad en agua. Como su peso molecular es bajo pasa rápidamente a través de las membranas del organismo. Posee coeficiente de partición agua grasa de alrededor de 30 a 1/10 en agua, se disuelve una parte de alcohol en grasa. Es mucho más soluble en agua que en cualquier otro material orgánico. Por lo que su distribución final en el cuerpo sigue muy cerca el contenido de agua de cada tejido o líquido orgánico.

El alcohol se absorbe algo en el estómago, pero la mayor parte probablemente tiene lugar en las primeras porciones del intestino delgado, justamente más allá del píloro, en el yeyuno - íleon (9).

Esta absorción puede modificarse por varios factores:

- a) La concentración del alcohol, siendo la velocidad de absorción mayor cuando aumenta la concentración alcohólica, pero si ésta es elevada, se provoca el espasmo pilórico y se retarda el pasaje al intestino y por lo tanto la absorción.
- b) La presencia de alimentos, al retardar la evacuación gástrica y diluir el alcohol, también disminuye la absorción. Debido a estos factores, el tiempo de absorción completa del alcohol ingerido es variable, siendo unas dos horas en ayunas y hasta seis horas con estómago ocupado (10).

El alcohol penetra fácilmente a los capilares sanguíneos de la circulación portal. La sangre portal mezclada con el resto de la sangre del organismo se dirige luego a diversos tejidos, en donde el alcohol pasa rápidamente hasta alcanzar la misma concentración que en la sangre. El alcohol aparece en la sangre a los cinco o diez minutos después de la ingestión, y llega al máximo a los treinta a noventa minutos, para descender luego.

La absorción es completa cuando el nivel de alcohol en el aparato gastrointestinal se encuentra por debajo del nivel en la sangre arterial.

Cuando la distribución se completa, el alcohol se deposita en cada tejido y líquido del organismo, en concentración proporcional a su contenido acuoso. Así la sangre tiene un contenido de alcohol por gramo de agua cerca de un 20% más alto que el cerebro, hígado, riñón y músculo, los cuales por tener un aporte abundante de sangre, alcanzan rápidamente concentraciones altas de alcohol; en cambio tejidos pobres en agua, como el tejido óseo y adiposo, tienen una concentración de alcohol baja.

Los distintos líquidos orgánicos incorporan el alcohol por simple difusión, a partir de la sangre. Como resultado de su alto contenido en agua, el equilibrio de concentración del alcohol en orina, saliva y líquido cefalorraquídeo es alrededor de un 20% más alto que en la sangre.

Aunque el alcohol absorbido es depositado en todo el organismo, su oxidación está limitado al hígado (10,11).

BIOTRANSFORMACION

En general del 90 a 98% del alcohol ingerido desaparece del organismo, por completa oxidación en el hígado. Este porcentaje se ha podido comprobar utilizando alcohol marcado con carbono 14 el cual se ha podido recuperar en más de un 90% en forma de dióxido de carbono en la respiración.

La biotransformación se produce en tres etapas, como sigue:

1. Durante la primera etapa, el alcohol, por la enzima alcoholdehidrogenasa y mediante la coenzima nicotinamidaadeninucleótido (NAD), pasa a acetaldehído, este proceso ocurre sólo en el hígado donde existe dicha enzima.
2. En la segunda etapa, el acetaldehído se transforma primero en ácido acético, merced a la enzima acetaldehíodeshidrogenasa y a la coenzima NAD, y luego en acetilcoenzima A o acetato activo, este período también tiene lugar preponderante en el hígado.
3. En la tercera etapa, el acetato activo se incorpora al ciclo tricarboxílico, para convertirse finalmente en dióxido de carbono y agua, lo que se realiza en los tejidos (11).

La velocidad de la oxidación depende principalmente en la cantidad de enzima del hígado, de la cantidad de la coenzima NAD y la de aceptores de hidrógeno.

Según Widmark, la cantidad de alcohol oxidado es de 2.5 mg/kilo de peso por minuto (8 y 9).

EXCRECION:

De un 2 a un 10 % de la cantidad ingerida de alcohol no es biotransformada en el hígado, siendo excretada principalmente por el riñón y el pulmón.

- a. Riñón: la cantidad de alcohol excretada en la orina es poco pues casi todo se ha eliminado por su biotransformación. El riñón, no concentra el alcohol, por lo que lo elimina por los tubulos renales.
- b.) Pulmón: Es muy poca la cantidad de alcohol eliminada en el aire expirado, esta eliminación tiene muy poca importancia para la dexintoxicación del individuo.
- c.) Otras vías de excreción: el alcohol pasa a todas las secreciones del organismo, pero en cantidades exiguas, así puede describirse en el sudor, saliva, jugo gástrico, bilis, lágrimas y en la leche (11).

Por lo tanto la principal vía de eliminación del alcohol es por su biotransformación hepática.

INTOXICACION:

Intoxicación alcohólica aguda.

- a) Causas. Desde luego, el alcohol ingerido en exceso es el responsable de los síntomas tóxicos producidos por las bebidas alcohólicas, y no tienen mayor importancia otras sustancias que puedan contener las mismas.

La dosis mortal para el hombre y la concentración sanguínea letal son muy variables, pero esta última puede ser de 450 mg/ 100 ml. Aunque, se han descrito casos de muerte con 350 mg/ 100 ml. En esta forma, medio litro de whisky o coñac, o bien dos litros y medio de vino tomados en un corto lapso pueden ser fatales.

Síntomas. En realidad, la acción farmacológica del alcohol debe considerarse como intoxicación, la que comprende los cuatro períodos. Pero clínicamente se considera intoxicación aguda a partir del período (11).

Las manifestaciones principales en una intoxicación grave son nerviosas, respiratorias y cardiovasculares o período III.

La muerte se produce por depresión respiratoria o bien en días siguientes por un proceso infeccioso sobreagregado (11).

b) Tratamiento: No existe tratamiento antidótico para intoxicación aguda por alcohol etílico (9).

Para los casos de embriaguez común (período I) es suficiente reposo, pudiéndose suministrar dos o tres tazas de café fuerte. En casos de intoxicación manifiesta, se administrarán drogas tranquilizantes que supriman también las náuseas y vómitos existentes (ej. Clorpromazina) (11).

En los casos de coma (período III y IV), si la ingestión de alcohol es reciente, se efectuará un lavado gástrico con agua corriente o bicarbonatada. Se colocará al sujeto en un ambiente templado, bien abrigado y se le administrarán estimulantes del sistema nervioso central como la cafeína.

Deberá reponerse el agua y los electrolitos mediante una fleboclisis con solución de glucosa al 10 % y cloruro de sodio al 0.9 %. Si la respiración está deprimida, se utilizarán los analécticos, como el pentilentetrazol, y se administrará oxígeno por sonda nasal o máscara. Para el edema cerebral, se inyectará por vía intravenosas, solución de glucosa hipertónica (3 y 11).

Usos del alcohol:

Usos locales: Como desinfectante, prevenir afecciones febriles y para prevenir aparición de escaras. En inyección neural para bloqueo del dolor.

Usos generales: En el sistema cardiovascular se utiliza en casos de lipotimia, edema pulmonar aguda, arteroesclerosis coronaria y en angina del pecho, pero en uso es controversial.

Como antipirético e hipnótico, en las afecciones febriles y resfriado común.

En el tracto digestivo. Como bebida alcohólica, el alcohol ingerido en débil concentración y a pequeñas dosis tiene acciones favorables sobre la digestión mejorando el apetito y aumentando la secreción gástrica (11).

GENERALIDADES DE LA COCAINA

ETIOLOGIA

Se extrae de las de las hojas de coca (Erythroxylon coca), arbusto de la familia de las lináceas, que se cultiva en diferentes regiones de Sudamérica y también en Java, Sri-Lanka, Jamaica, etc. El alcaloide es un derivado de la ecgonina. Da sales con los ácidos minerales, de las que el clorhidrato es la más empleada; forma cristales, y es fácilmente soluble en agua.

PROPIEDADES QUIMICAS

La cocaína puede considerarse como un éster de un ácido aromático, el ácido benzoico, y una base nitrogenada con la estructura de una amina terciaria, existiendo entre ambas estructuras una cadena hidrocarbonada como laso de unión, responsable de las propiedades anestésicas.

La cocaína es en forma de cristales incoloros a blancos o polvo cristalino blanco inodoro; funde entre 96 y 98°C. y su solución en HCL diluido es levógira; la solución saturada es alcalina al tornasol.

La cocaína es soluble en agua, alcohol, cloroformo, éter, aceite de oliva y en vaselina líquida; muy soluble en alcohol caliente.

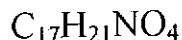
NOMBRE QUIMICO

ácido 3-(benzoiloxi)-8-metil-8-azabicyclo [3-2-1] octano-2-carboxílico.

CLAVE QUIMICA

Alcaloide, base orgánica.

FORMULA QUIMICA



PESO MOLECULAR

303.36 g / mol.

NOMBRES COMERCIALES

No registrados.

NOMBRES TRIVIALES:

Nieve, soplo, polvo, soplo, coca, la gran C, crack, dulce de nariz, base, etc.

FARMACODINAMIA*1.) Sistema nervioso periférico.***Anestesia local:**

La cocaína es un potente anestésico local y es capaz de producir todos los tipos de anestesia local, pero dada su toxicidad sólo se utiliza actualmente y no mucho en la anestesia superficial, sobre todo la del ojo. Así, la instilación de una solución de clorhidrato de cocaína al 1 a 4% produce anestesia de la conjuntiva y de la córnea.

2.) Sistema nervioso central.

La cocaína, una vez absorbida, produce efectos estimulantes en el SNC. seguidos de depresión a dosis elevadas.

En el hombre las pequeñas dosis actúan sobre la corteza cerebral produciendo estimulación psíquica, con aumento de la capacidad de trabajo, esencialmente por disminución de la sensación de la fatiga, luego se produce excitación, incluso sexual, euforia, locuacidad, inquietud. Las dosis elevadas pueden producir una psicosis tóxica, con alucinaciones y trastornos paranoides. Las dosis muy tóxicas provocan convulsiones, luego depresión central, con inconsciencia y muerte por parálisis respiratoria.

*3.) Sistema nervioso autónomo.***Acción simpaticomimética:**

La cocaína provoca vasoconstricción midriasis y taquicardia. Se da un aumento de la acción de las catecolaminas, en especial de la noradrenalina.

El alcaloide impide la captación de la catecolaminas ya se la producida en el organismo como la inyectada.

Acción sobre el ojo:

La instilación de una solución de clorhidrato de cocaína en el ojo produce: anestesia de la cornea conjuntiva, vasoconstricción conjuntival y midriasis.

4.) Sistema cardiovascular:

Corazón:

La cocaína a dosis medianas y altas provoca depresión hasta llegar al paro cardíaco. Las dosis pequeñas pueden producir bradicardia. Las dosis medianas, provocan taquicardia por acción simpaticomimética; dosis altas, por inyección intravenosa ocasionan una disminución de la fuerza contráctil del miocardio y hasta la muerte súbita por paro cardíaco.

Vasos:

La cocaína a pequeñas dosis produce un ligero ascenso de la presión arterial, dosis medianas provocan una neta elevación de dicha presión. Dosis altas producen una intensa caída de la presión arterial. Aplicada localmente la cocaína produce vasoconstricción por su acción simpaticomimética periférica.

5.) Respiración.

A dosis medianas, la cocaína posee una acción estimulante sobre el centro respiratorio, y la respiración puede hacerse rápida y superficial. Con dosis elevadas, dicho centro queda deprimido hasta llegar al paro respiratorio y muerte.

6.) Acción sobre el metabolismo.

Provoca fiebre en el hombre.

7.) Acción local.

Aplicada a las mucosas es bastante irritante y capaz de lesionar el epitelio de la córnea, aun con formación de erosiones y hasta ulceraciones.

FARMACOCINETICA:

Mecanismo de Acción.

La cocaína inhibe la recaptación de catecolaminas (dopamina y noradrenalina) y serotonina.

Absorción.

La cocaína no se absorbe por la piel, pero sí por las mucosas: nasal, faríngea, ocular. También se absorbe cuando se inyecta por las vías parenterales.

Distribución.

Una vez absorbida, la cocaína pasa a la sangre, se distribuye en todos los órganos. La vida media plasmática de la cocaína es de cerca de 50 min.

Metabolismo.

Se metaboliza especialmente en el hígado, desdoblándose en ácido benzoico y metilecgonina. (Ver anexo No. 7)

Excreción.

Es rápida en menos de 24 horas por el riñón, parte como cocaína no transformada y la mayor parte como metabolitos. (Ver anexo No.7)

USOS:

Es el primer anestésico local descubierto. Todavía se emplea como tópico en solución al 1 a 2% para anestesiar el oído, nariz, garganta, recto y vagina. Su uso repetido conduce a la dependencia y tolerancia psíquica y sus efectos eufóricos son casi indistinguibles de los inducidos por las anfetaminas.

DOSIS Y PRESENTACION

Tópico en las membranas mucosas en solución al 1%.

Solución, aerosoles, ungüentos, polvo; de 8 – 16 mg. como dosis única.

DOSIS TOXICA

0.20 g ó sea 200 mg. de clorhidrato de cocaína producen trastornos tóxicos graves hasta la muerte; dosis menores pueden causar trastornos serios y aún las dosis terapéuticas; por otra parte los cocaínómanos

acostumbrados al consumo diario, pueden soportar dosis de 1 a 2 g. sin gran sintomatología; sin embargo, es conveniente saber que estos intoxicados pueden morir bruscamente después de una dosis masiva, a la cual ya estaban acostumbrados.

DOSIS LETAL

Varía de 20 mg. a 1,2 g. de cocaína pura, siendo esta última la dosis letal mínima estimada en adultos.

FORMAS DE DOSIFICACION

Polvo en 7.5 y 30 g; comprimidos solubles, 135 mg.

EFECTOS ADVERSOS

Euforia, estimulación del sistema nervioso central, náuseas, hiperperexia, convulsiones y colapso cardiovascular.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Dependencia psíquica que en ocasiones conduce a una profunda adicción psíquica, producida por dosis elevadas de esta droga estimulante que causa una excitación eufórica y, en ocasiones, experiencias alucinatorias. Aunque existe tolerancia, la dependencia física no ha sido completamente demostrada. La tendencia a continuar consumiendo la droga es fuerte.

ABUSO Y SINDROME DE ABSTINENCIA

La cocaína atraviesa la placenta, por lo que se cree que tiene los mismos efectos fisiológicos sobre el feto. El abuso de cocaína durante el embarazo se asocia a una tasa más elevada de abortos espontáneos y de muerte fetal. También existe un riesgo incrementado y bien comprobado de desprendimiento precoz de la placenta, lo cual puede ser responsable del fallecimiento intrauterino del feto o secuelas neurológicas si el recién nacido sobrevive. Este desprendimiento precoz de la placenta puede ser causado por una reducción del flujo sanguíneo materno hacia el lecho vascular placentario. Los niños nacidos de madres adictas a la cocaína presentan un bajo peso al nacer, una longitud corporal y un perímetro craneal reducido.

Diversas anomalías se han asociado al abuso de cocaína en la fase precoz del embarazo, y todas ellas son el resultado de una interrupción del flujo vascular, probablemente secundaria a la intensa vasoconstricción de las arterias fetales inducidas por la cocaína. Entre estas malformaciones destacan las debidas a una reducción de los miembros, malformaciones gastrointestinales incluyendo el síndrome del vientre en ciruela pasa y la atresia o necrosis intestinal. Algunos recién nacidos en los que se destacan infartos cerebrales en el momento del nacimiento, pueden haber sufrido una alteración del flujo sanguíneo cerebral secundario a los efectos intrauterinos de la cocaína. Se desconoce el pronóstico de los niños nacidos de madres adictas a la cocaína, en lo que respecta a su futuro crecimiento y desarrollo.

Por su potencial de abuso, la cocaína se encuentra en la lista de la Drug Enforcement Agency de fármacos de tipo II.

El abuso de esta sustancia es casi dos veces más frecuente en varones que en mujeres.

Los recién nacidos pueden presentar síntomas de abstinencia si la madre ha consumido cocaína hasta el día del parto.

Uno de los modelos más aceptados de síndrome de abstinencia distingue tres etapas de evolución. *La primer etapa* se parece más bien a una resaca intensa. Dura unos 4 días y es una etapa de hundimiento psíquico y físico, que se caracteriza sobre todo por una fatiga y por la necesidad de dormir. En *la segunda etapa* aparece progresivamente el cuadro propio de abstinencia retardada, caracterizado por un gran deseo de droga, acompañado de anhedonismo y energía. No ocasiona grandes alteraciones fisiológicas, pero es cuando se produce el mayor número de recaídas. Los síntomas pueden durar de 2 a 12 semanas, y su gravedad y duración dependen de la historia de abuso y de las alteraciones psiquiátricas preexistentes. En *la tercera etapa*, o de extinción, hay crisis esporádicas de depresión, de ansiedad y de deseo de cocaína. Los trastornos depresivos constituyen uno de los rasgos más característicos de la abstinencia cocaína y uno de los principales objetivos terapéuticos de la deshabitación.

Se han ensayado algunas sustancias (como bromocriptina, buprenorfina y flupentixol) como posibles inhibidores del deseo de consumo de cocaína.

Es necesario tratar adecuadamente la sintomatología psiquiátrica asociada, sobre todo la de carácter depresivo. Para ello se utilizan antidepresivos tricíclicos, del tipo imipramina o incluso el litio.

TOXICIDAD

Aunque tiene magníficas propiedades anestésicas locales, ha sido abandonada ante los graves accidentes que pueden producir. Se conocen casos mortales por ingestión de 0.50 g, y con seguridad con dosis de 1 g. Aunque la cocaína ingerida es mucho menos tóxica que la administrada por otras vías, incluyendo su aplicación a mucosas, todavía es un problema grave. Algunas personas han muerto por haberse roto en sus vías digestivas bolsas de hule o de plástico que contenían cantidades elevadas de cocaína.

En dosis tóxicas, la cocaína estimula primero y después deprime el SNC en orden descendente, desde la corteza hasta la médula. Los hallazgos patológicos en muertes ocurridas por envenenamiento con cocaína son congestión del aparato digestivo, cerebro y otros órganos.

SINTOMATOLOGIA POR INTOXICACION

Hay tres formas de intoxicación:

Intoxicación sobreaguda:

Se puede producir la muerte en forma casi fulminante por síncope respiratorio o circulatorio; esto sucede por consumo de fuertes dosis o por susceptibilidad de algunos individuos.

Intoxicación aguda.

La intoxicación aguda por la cocaína da lugar a un cuadro complejo, en el que destacan los síntomas psíquicos, neurológicos, circulatorios y respiratorios:

1.) Síntomas psíquicos.

Excitación psíquica y motriz, agitación con llantos y risas, locuacidad, confusión mental, desorientación y ansiedad.

2.) Trastornos neurológicos.

Midriasis, alteraciones de la visión, hipertermia. Son características las anestias y paraestias que facilitan las alucinaciones visuales y cutáneas. Convulsiones.

3.) *Trastornos circulatorios.*

Efecto vasoconstrictor palidez extrema. Angustia y dolor precordial. Hay alteraciones circulatorias: cara enrojecida, sudoración, aumento de la temperatura y de la presión arterial, y temblor de finas oscilaciones.

4.) *Trastornos respiratorios.*

Al principio bradipnea, que cede pronto y se transforma en disnea y polipnea.

5.) *Síntomas secundarios.*

En el aparato digestivo.

Náuseas, vómitos y algunas veces subictericia.

En el aparato urinario.

Albuminuria y oliguria.

Intoxicación crónica:

Alucinaciones, deterioro mental, pérdida de peso y cambios en el carácter. El uso de cocaína aspirada causa perforación del tabique nasal.

ANTIDOTO

Para la intoxicación aguda conviene emplear como antídoto cloruro de calcio al 10%, 10 a 20 cc. por vía endovenosa o gluconato de calcio en las mismas dosis.

TRATAMIENTO

- Retardar la absorción, administrando agua o una pasta de carbón activado.
- Inducir a la emesis.
- Si está comatoso, proteger la vía aérea, aspirar el contenido gástrico y hacer lavado gástrico.
- Administrar un catártico, 30 g de sulfato de sodio en un vaso con agua.
- Controlar las convulsiones con barbitúricos (pentobarbital sódico, 5mg/kg IV o fenobarbital sódico, 1mg/kg IV) o con diazepam, 2 a 10 mg IV.
- Si las convulsiones son graves, el paciente puede requerir la ventilación controlada (respirador de presión positiva) y la curarización.

- Tratar el choque. Los vasopresores pueden ser peligrosos. Controlar la hipertermia con medidas externas (baños fríos, sábanas humedecidas) y fenacetinas.
- La taquicardia se puede tratar con propanolol, 1mg lentamente en infusión IV. En caso de hipertensión, administrar 5 mg de fentolamina IV y en forma lenta.

Medidas generales:

Puede ser necesaria la administración de succinilcolina si las convulsiones interfieren con la respiración.

PREVENCION

Se debe evitar el uso de más de 50 mg. (1 mL. de solución a 5%) de cocaína sobre las mucosas. Se debe usar menos en pacientes menores de 20 años. La cocaína nunca debe ser inyectada. Siempre se debe guardar etiquetada.

PRONOSTICO

Si el paciente sobrevive las primeras tres horas después del envenenamiento agudo, es probable que se recupere.

INVESTIGACION TOXICOLOGICA

Se extrae fácilmente de las vísceras por el método de Stas-Otto es muy soluble en éter y cloroformo. La identificación se lleva a cabo como en los otros alcaloides mediante reacciones químicas, cristalográficas, biológicas y cromatográficas.

Reacciones químicas.

1.) Reacción de Ferreira:

Se añade ácido nítrico concentrado al residuo de evaporar el extracto; se evapora en baño de María; se deja enfriar y se agrega una gota de solución alcohólica de potasa: se desprende olor mentolado (benzoato de etilo), sin cambio de coloración.

2.) Formación de benzoato de metilo:

El residuo se trata con ácido sulfúrico y se calienta al baño de María a 100°C; se añade gota a gota 1 – 2 mL. de agua; se percibe el olor suave y característico de benzoato de metilo.

Reacciones cristalográficas.

1.) Con el permanganato potásico:

Cristales rectangulares.

2.) Con el ácido pícrico saturado:

Cristales aciformes reunidos en forma de penachos, palmeras o plumeros.

Reacciones biológicas:

- 1.) Una gota de solución de cocaína depositada en la lengua da una sensación de acorchamiento y engrosamiento (anestesia local) que desaparece pronto.

Esta técnica no es adecuada ya que tiende a la persona que hace esta prueba a ser adicta a dicha sustancia.

Reacciones cromatográficas:

- 1.) La cromatografía en papel y en capa fina permiten identificar los diversos anestésicos locales, que tienen distintos valores de Rf. La cromatografía en papel de la orina sirve para identificación de la benzoilecgonina, que es el principal metabolito de la cocaína.
- 2.) La cromatografía de gas es la técnica más sensible para la benzoilecgonina, hasta valores de 5 nm/mL, en bilis, hígado, cerebro, sangre y orina.
- 3.) La cromatografía líquida de alta resolución es capaz de identificar concentraciones aún más bajas de cocaína.

Otros métodos:

El radioinmunoanálisis y el enzimoimmunoanálisis son técnicas cuantitativas muy sensibles de la benzoilecgonina urinaria.

ANEXO No.3

CROMATOGRAFIA

HISTORIA:

Tuvo su origen en las experiencias que efectuó el Biólogo ruso Tsweet en el año de 1906, en el cual separo pigmentos por cromatografía de adsorción. (1,2,3, 5, 6,11).

Martín y Synge en el año de 1941 (ganaron el premio Nobel) en el cual no solo revoluciono la cromatografía líquida sino que ubico en el escenario para el desarrollo a la cromatografía en papel y gaseosa.

Martín y James publicaron el primer trabajo sobre cromatografía gaseosa en el año de 1952. (1,3,7,11,14).

DEFINICION:

Puede definirse a la cromatografía, como la técnica de separación de una mezcla de solutos, basada en diferente velocidad con que se mueve cada uno de los componentes, a través de un medio poroso arrastrando por un disolvente en movimiento (1,3,11,13,15).

La cromatografía se divide en dos fases las cuales son:

- _ Fase Móvil: Puede ser un líquido (un disolvente o mezclas de disolventes) o gas.
- _ Fase Estacionaria: Puede ser sólida o líquida. (1,8,11,13).

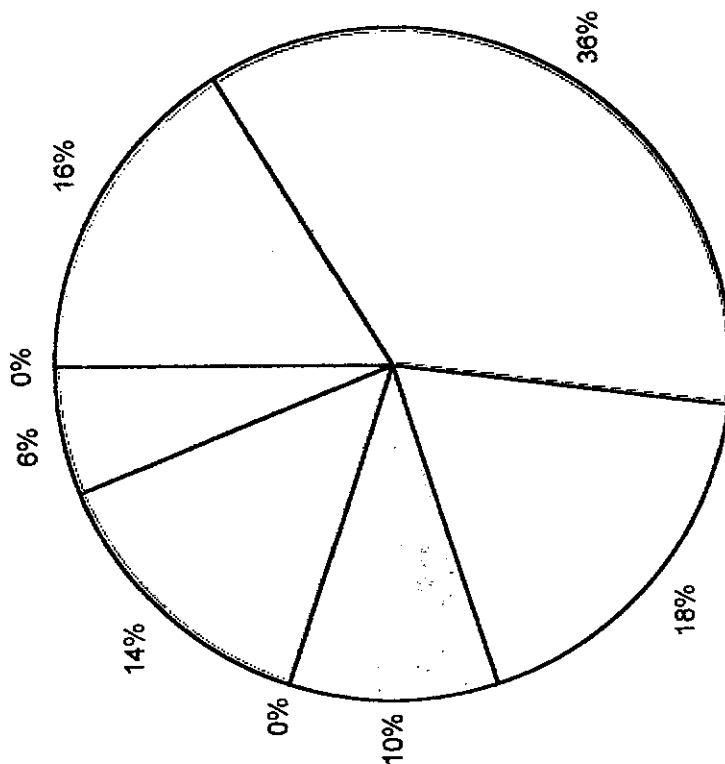
CROMATOGRAFIA DE GASES/ESPECTROMETRIA DE MASAS:

Uno de los sistemas de detección más sofisticados tanto para el análisis cualitativo como cuantitativo es la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas (CG/MS), usando para ello columnas capilares que funcionan a una velocidad de flujo del gas acarreador de 2 mL/min.

Cuando los componentes enfluentes entran a la cámara del espectrómetro de masas, se fragmentan mediante un haz de electrones, estas partículas fragmentadas cargadas se aceleran o dirigen al centro del espectrómetro de masas (5).

Estos iones pueden separarse de acuerdo al radio de la carga de masa y posteriormente ser identificados con patrones característicos de fragmentación, al igual que otros detectores de cromatografía de gases (CG), este sistema de espectrómetro de masas proporciona tiempos de retención y mediciones de área de picos, sin embargo la información de estructuras obtenidas a través de patrones de fragmentación puede utilizarse para la plena identificación de los componentes de una mezcla. La identificación de las moléculas se simplifica mediante la computarización de espectros a una biblioteca en la memoria de la computadora del CG/MS (5).

GRAFICA DE CUADRO No.2



- ☐ ALCOHOL NEGATIVO METABOLITOS DE COCAINA NEGATIVOS
- ☐ ALCOHOL NEGATIVO METILECGONINA POSITIVO
- ☐ ALCOHOL NEGATIVO ETILECGONINA POSITIVO
- ☐ ALCOHOL NEGATIVO BENZOILECGONINA POSITIVO
- ☑ ALCOHOL POSITIVO METABOLITOS DE COCAINA NEGATIVOS
- ☑ ALCOHOL POSITIVO METILECGONINA POSITIVO
- ☑ ALCOHOL POSITIVO ETILECGONINA POSITIVO
- ☑ ALCOHOL POSITIVO BENZOILECGONINA POSITIVO

CLEAN SCREEN® DAU

Forensic Applications

Data provided by:

City of Philadelphia, Department of Public Health
Office of the Medical Examiner
321 University Avenue
Philadelphia, Pennsylvania 19104

Contact: Frank Caputo, Analytical Chemist II
(215) 823-7464

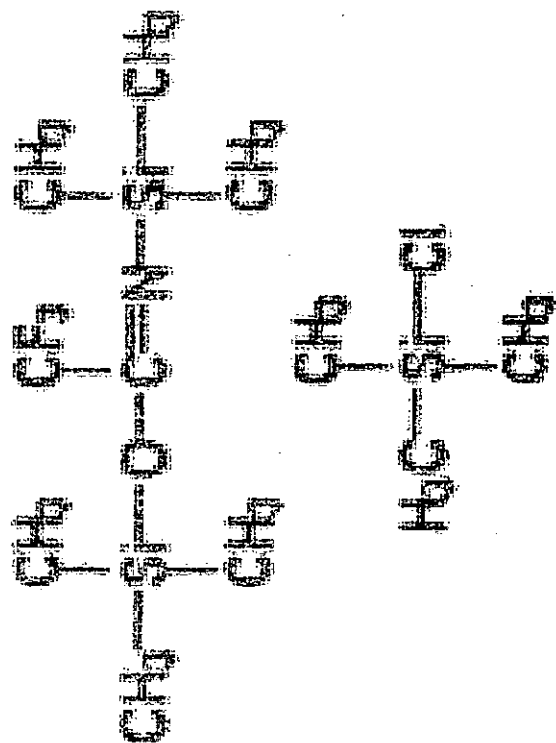
The following compounds have been extracted from forensic samples with the CLEAN SCREEN® DAU bonded silica extraction cartridge (part # CSDAU303):

I. ACIDIC/NEUTRAL DRUG FRACTION (A)

Acetaminophen	Clonazepam	Nordiazepam
Barbiturates	Cotinine	Phenytoin
Benzoic acid	Diazepam	Primidone
Caffeine	Glutethimide and metabolite	Salicylic acid
Carbamazepine	Ibuprofen	Theophylline
Carisoprodol	Meprobamate	Thiopental
Chlorpropamide	Methyl salicylate	

II. BASIC DRUG FRACTION (B)

Amantadine	Dihydrocodeine	Methyl phenidate
Amitriptyline and metabolite	Diphenhydramine	Methyprylon and metabolite
Amphetamine	Doxepin and metabolite	Morphine
Benzocaine	Ephedrine	Nicotine
benzoylcegonine	Fluoxetine	Oxycodone
Benztropine	Imipramine and metabolite	Pentazocine
Bromodiphenhydramine	Ketamine	Phencyclidine
Chlordiazepoxide	Lidocaine	Phenethylamine
Chloroquine	Loxapine	Phentermine
Chlorpheniramine	Mependine	Phenylpropanolamine
Chlorpromazine	Methadone and metabolite	Procaine
Cocaine and metabolite	Methamphetamine	Propoxyphene and metabolite
Codeine	Methyl p-aminobenzoate	Propylparaben
Cresol	Methyl benzoate	Tranlycypromine
Dextromethorphan	Methyl egonine	Trifluoperazine
Dextrophan	Methylparaben	Trimipramine



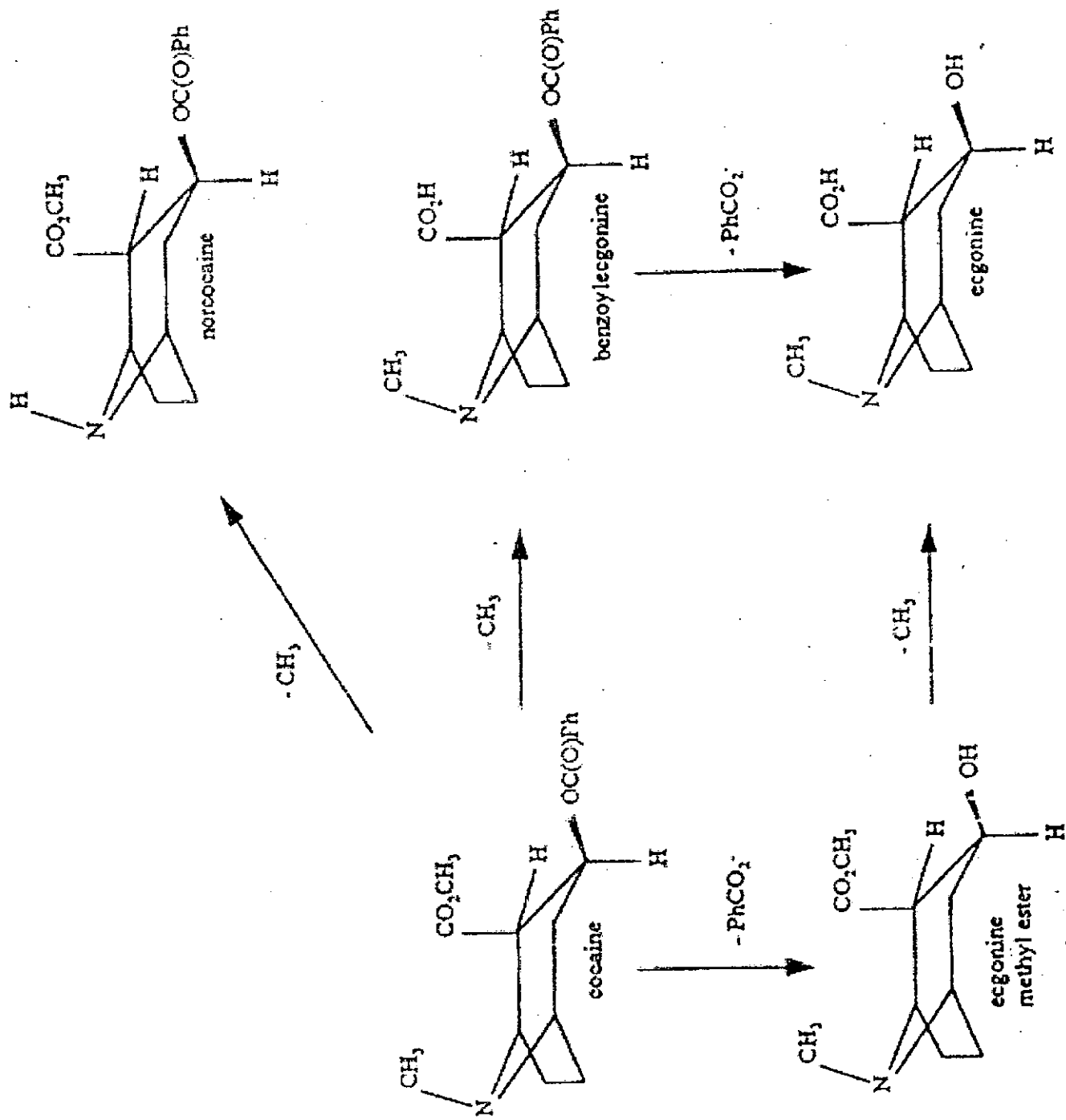
BSTFA (with 1% TMCS)

CAS No. 25561-30-2

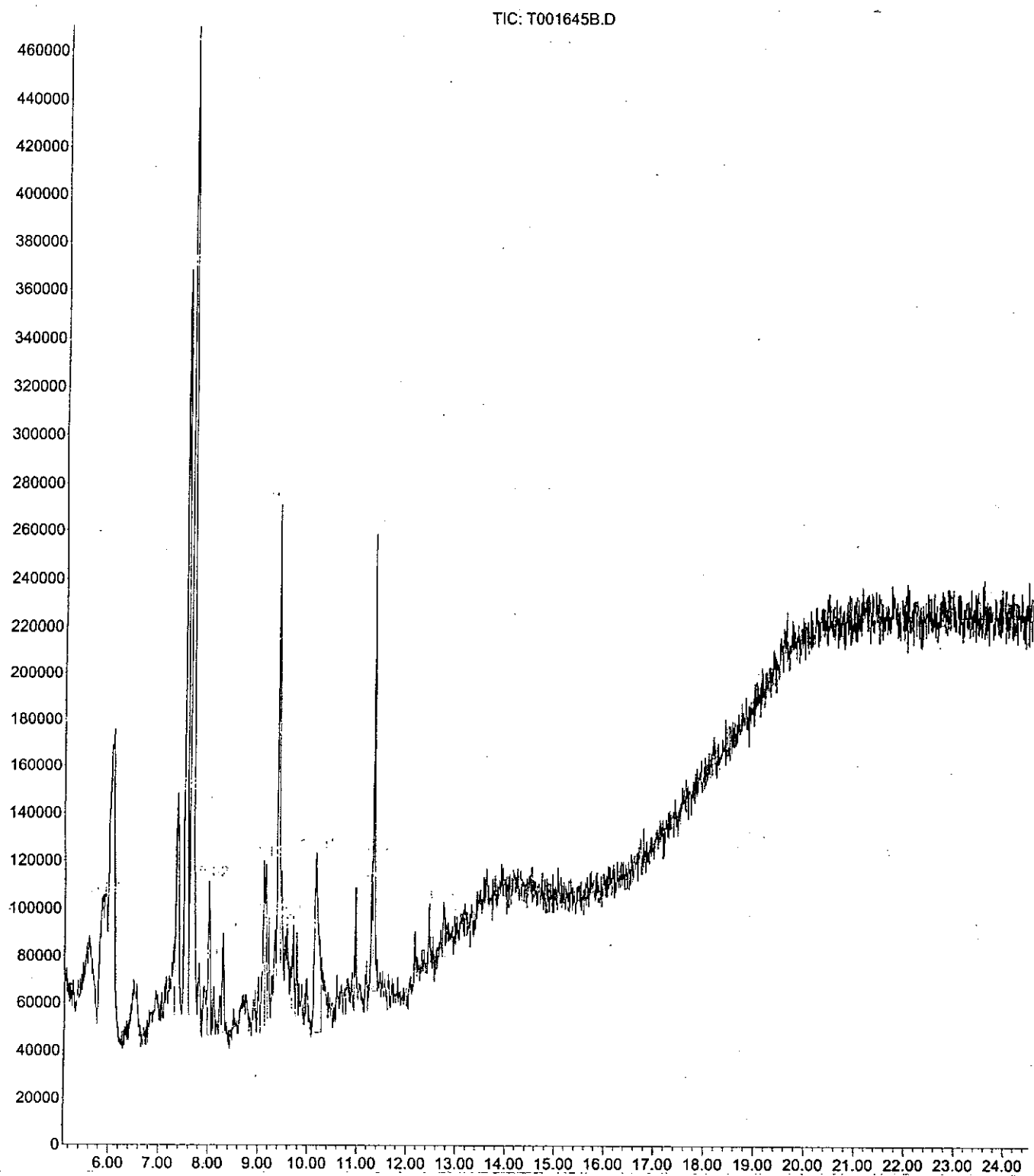
C₉H₁₆F₃NO₂ M.W. 257.40

B-023 1 mL

(10 ampules/pkg)

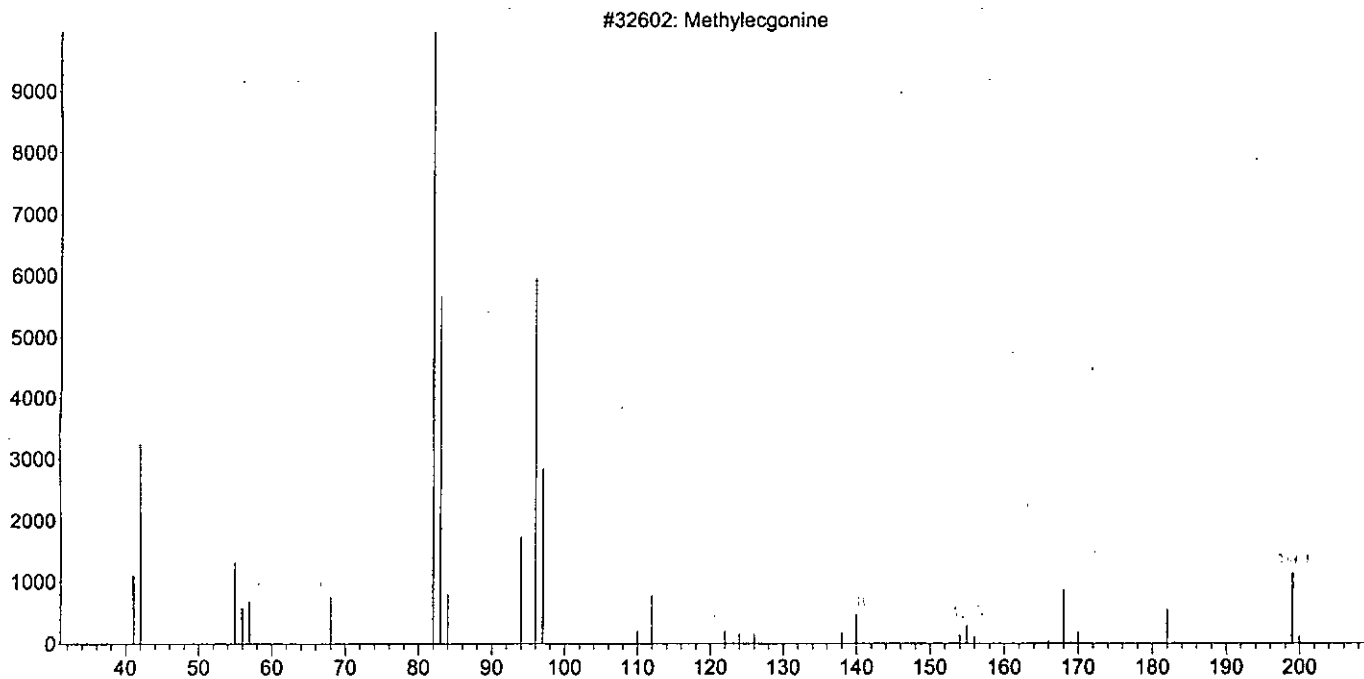


File : C:\HPCHEM\1\DATA\T001645B.D
Operator : TRC/RR/DYD
Acquired : 1 Sep 2000 6:58 pm using AcqMethod DRUG4.M
Instrument : GC/MS Ins
Sample Name: SANGRE/DYD/RR
Misc Info : EXT. SOLIDO/SOLIDO
Vial Number: 6



Entry Number 32602 from C:\DATABASE\NIST98.L
CAS 007143-09-1
Melting Point -300
Boiling Point -300
Retention Index 0
Mol Formula C10H17NO3
Mol Weight 199.121
Company ID NIST 1998

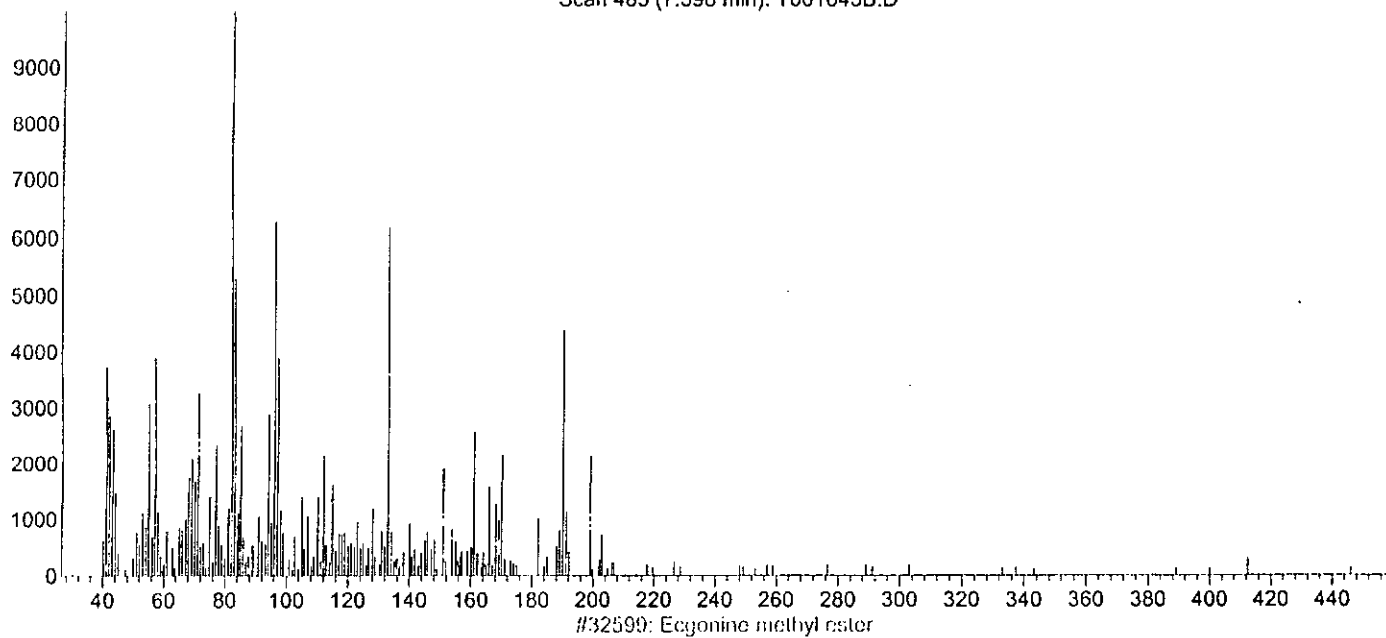
Miscellaneous Information
NIST MS# 121406, Seq# M32602



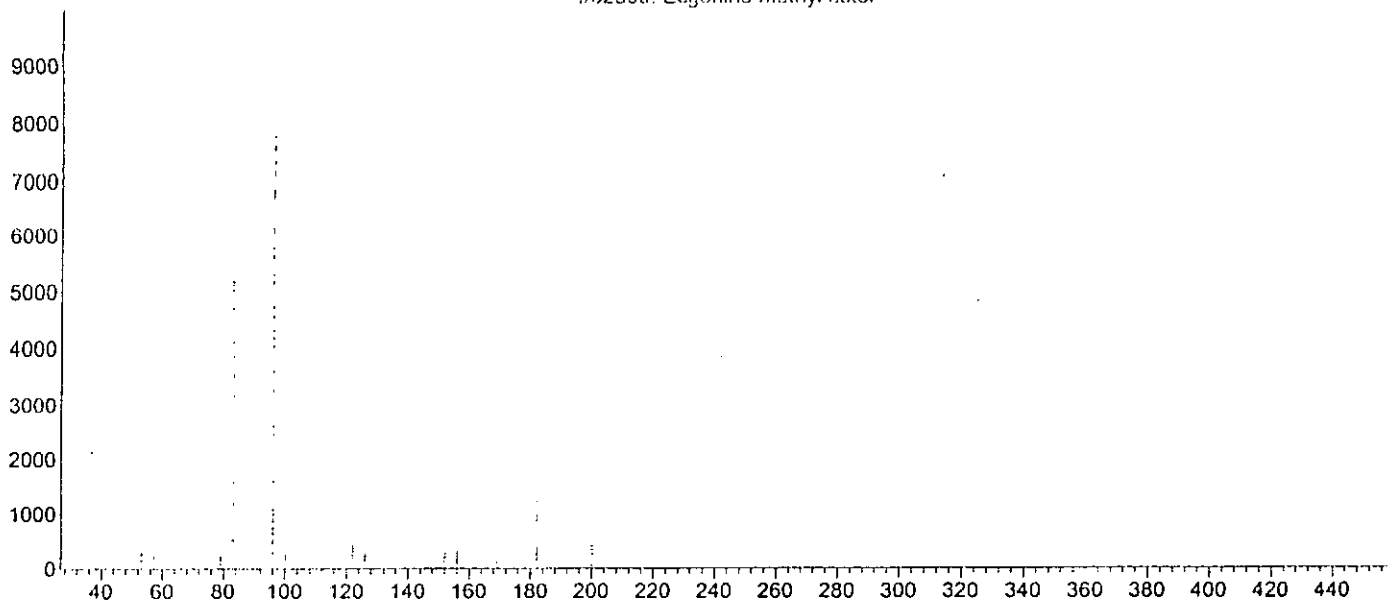
No structure available for 007143-09-1

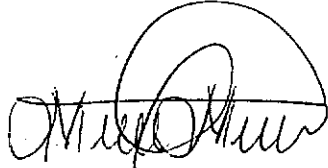
Library Searched : C:\DATABASE\NIST98.L
Quality : 95
ID : Ecgonine methyl ester

Scan 485 (7.398 min): T001645B.D



#32599: Ecgonine methyl ester

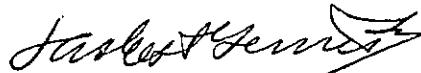




ROSA MARINA GARCIA MECKLER
AUTORA



LICDA. MIRIAM DULORES VALLE
GUTIERREZ DE MONROY
ASESORA



LIC. ESTUARDO SERRANO VIVES
DIRECTOR DE ESCUELA



LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA
DECANA