

## **Drogas de abuso Parte II: Diagnóstico del consumo de Cocaína**

### **Drugs of misuse. Part II: Diagnosis of the cocaine consumption**

**Juan Francisco Sánchez Bruzón, Mario Granda Fraga, Roberto Oropesa Rodríguez** [avlopez43@inder.cu](mailto:avlopez43@inder.cu)

#### **RESUMEN**

La cocaína es un alcaloide con una larga historia de uso y abuso. Su determinación de tanto en muestras no biológicas como en fluidos biológicos continua siendo una tarea de primer orden, la cual se lleva a cabo en la mayoría de los laboratorios de manera directa a través de una técnica inmunoanalítica o mediante la aplicación de un procedimiento de extracción líquido – líquido (ELL), extracción en fase sólida (EFS) o mediante una extracción con fluidos en estado supercrítico (EMFS), seguido de una técnica cromatográfica como por ejemplo la Cromatografía en Capa Delgada, la Cromatografía de Gases (CG) o la Cromatografía Líquida de Alta Presión. La cocaína se obtiene a partir de plantas que se cultivan en diferentes partes del mundo y el contenido de narcótico presente en las mismas varía en dependencia de las regiones geográficas donde se cultiva. Actualmente los preparados que contienen el narcótico se presentan en formulaciones con mayor o menor grado de purificación, sin embargo, los métodos de detección disponibles permiten cuantificar las diferentes estructuras y metabolitos presentes en las muestras biológicas. Se realiza una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer la incidencia del consumo de cocaína registrado a nivel mundial, y si este consumo está dirigido a la actividad del dopaje en el deporte.

**Palabras Claves:** cocaína, consumo, antidoping, cromatografía gaseosa.

#### **ABSTRACT**

Cocaine is an alkaloid with a long history of use and abuse. Its determination in nonbiological samples like in biological fluids continuous being a first-rate task, which takes effect in the majority of the laboratories of direct manner through an analytical-immune technique or by means of application of a procedure of liquid –liquid extraction( ELL), extraction in solid phase ( EFS ) or by means of an extraction with fluids in super-critic state( EMFS ), followed of a chromatographic technique, for example Chromatography in thin layer, Chromatography of Gases (CG ) or High-Pressure Liquid Chromatography. The cocaine is obtained from plants cultivated in different parts of the world and its present narcotic contents varies in dependence of geographic regions where it has grown. At present the composites contained in narcotic are present in

formulations with higher or minor grade of purification, however, the available detection methods permit quantifying the different structures and present metabolites in biological samples. A bibliographic revision is realized with the objective of knowing the incidence of consumption of cocaine searched in the world, and besides to know if this consumption is guided to doping activity in sports.

**Key words:** Cocaine, consumption, anti-doping, gaseous chromatography

## INTRODUCCIÓN

La cocaína (COC) es una sustancia de estructura alcaloidea que se extrae de una planta llamada "*Erythroxylum Coca*" y de otras especies relacionadas, las cuales se cultivan fundamentalmente en América del Sur. Existen evidencias del consumo de las hojas de la planta con carácter de tipo religioso desde hace por lo menos 3000 años a.n.e, fundamentalmente en el sur de América.<sup>1</sup>

Se puede afirmar que en el mundo han tenido lugar dos epidemias de consumo de COC: la primera iniciada justo después del nacimiento del alcaloide como tal en 1860 y hasta 1914, cuando se firmó la llamada Acta de Narcóticos de Harrinson en los EE.UU.; y la segunda y más extensa comenzó a finales de la década de los años setenta y tiene en días actuales que comienza a experimentar un ligero descenso del consumo en la mayor parte de los países Europeos y Norteamérica<sup>2, 3</sup>.

La COC tiene muchas posibilidades o formas en que puede ser consumida: puede ser ingerida, inhalada, inyectada, fumada, aplicada directamente en las mucosas, mezclada con heroína, preparaciones de cannabis, bebidas alcohólicas y con otras drogas de origen sintético, es por esto que muchos autores plantean que esta sustancia marco el comienzo de la era del poli consumo de sustancias psicoactivas.

La COC se metaboliza rápidamente en humanos dando como metabolitos fundamentales la ecgonina metil éster (EME) por acción de las colinesterasas plasmáticas y hepáticas, es espontáneamente y enzimáticamente hidrolizada a benzoilecgonina (BE) y transformada a norcocaína (NORCOC) por isoenzimas de la citocromo – P-450. El cocaetileno (COCET) por su parte parecer ser producido por transesterificación de la COC en presencia de etanol. La BE es considerada como marcador del consumo de COC en muestras de orina por ser ella el principal metabolito.

La duración e intensidad de los efectos de la cocaína en los seres humanos van a depender de cinco factores fundamentales: dosis, frecuencia de consumo, tipo de consumo, forma de presentación y pureza de la droga y de la vía de administración.

El diagnóstico del consumo de COC, generalmente está asociado a diferentes situaciones entre las que se puede citar: el control del consumo en programas de rehabilitación, determinación del consumo en casos de sobredosis, en algún proceso judicial, en estudios epidemiológicos y en el deporte, aunque en el control antidopaje, los casos declarados como positivos en la historia no pasan de 30. 4

El diagnóstico de consumo se realiza fundamentalmente mediante la demostración analítica en la orina de la BE, siempre con un determinado límite de corte, impuesto por las legislaciones vigentes en los diferentes países que por lo general son 300 ng/mL, pero en el caso del deporte este límite de corte no existe, aunque de modo general las técnicas utilizadas para el rastreo son inmunoanalíticas cuyo límite de sensibilidad está alrededor de los 300 ng/mL.

El tiempo de aparición y las concentraciones tanto de cocaína como de sus principales metabolitos en la orina, también son dependientes de los cinco factores mencionados para la duración e intensidad de los efectos y de manera general es poco probable realizar con éxito estos análisis pasadas 24 h después del último consumo. Además, no es posible realizar un cálculo certero de la cantidad consumida, ni predecir los efectos que se experimentaron a través de las concentraciones de cocaína y sus metabolitos en la orina, a no ser que dichas concentraciones sean muy elevadas, las cuales podrían ser atribuidas a una sobredosis de este psicofármaco.

## **Metabolismo**

El metabolismo de la COC en humanos es muy amplio, reportándose alrededor de 19 metabolitos encontrados fundamentalmente en muestras de orina pertenecientes a consumidores. Algunos de los metabolitos reportados son: benzoilecgonina (BE), ecgonina metiléster (EME), ecgonina (EG), cocaetileno (COCET), norcocaína (NORCOC), *n*-hidroxi-norcocaína (N-OH-NORCOC), norbenzoilecgonina (NORBE), anhídrido ecgonina metiléster (AEME), ecgonidina (EGA), *p*-hidroxicocaína (*p*-OH-COC), *m*-hidroxicocaína (*m*-OH-COC), *m*hidroxibenzoilecgonina (*m*-OH-BE), *p*-hidroxibenzoilecgonina (*p*-OH-BE), norcocaetileno (NORCOCET), ecgonina etiléster (EEE). Estos dos últimos metabolitos fueron reportados recientemente por Jenkins y col.5 quienes ratificaron además que la AEME es un producto directo de la pirólisis de la COC y un analito indicador del uso de la COC cuando ella se fuma.

Ahora bien, Buddha y col.6 sugirieron que el mejor indicador del uso de COC fumada es la EGA, que es producto metabólico formado a partir de la metilecgonidina o AEME. La EGA es un metabolito estable que fue detectado por estos investigadores en el 96 % de las orinas positivas ensayadas en el contexto de un programa de control. Asimismo Lewis y col.10 reportaron que la *m*-OH-BE es un metabolito muy importante para diagnosticar la exposición fetal a la COC, y demostraron que el número de casos positivos aumentó en un 23 % comparado con la utilización de la BE como metabolito diagnosticador.7-10

El metabolismo de la COC esta muy bien estudiado (Fig. 1). La misma se excreta no transformada solamente del 1 al 9 % de las dosis (depende del pH de la orina).

El metabolito principal es la BE que puede formarse por la acción de una carboxilesterasa hepática o por hidrólisis química espontánea a pH > 7. Del 35 al 55 % de las dosis se excreta en la orina en forma de este analito. El segundo metabolito en importancia es la EME que se forma por acción de una colinesterasa plasmática y hepática y representa aproximadamente del 26 a 60 % de las dosis de COC administradas. Además, la EME puede generarse por hidrólisis no metabólica (*in vitro*) de la COC en muestras mal conservadas y se favorece también a pH superiores a 7. Está demostrado que la COC es un analito muy inestable, que puede ser degradada rápidamente por acción enzimática y que su hidrólisis química espontánea se favorece a pH elevados. Esta degradación comienza desde el momento en que muere el individuo y continúa durante la autopsia, el muestreo, el análisis y en el almacenamiento mismo. También esta bien estudiado que esta degradación puede prevenirse al menos durante el almacenamiento por adición de algún preservativo como por ejemplo el fluoruro de sodio 0.25 %.<sup>11-13</sup>

En este sentido, Isenschmid y col.<sup>14</sup> demostraron que la suma aritmética de las concentraciones de EME y de COC encontradas en sangre tomada del corazón en cadáveres, podría ser usada para estimar las concentraciones de COC en el momento de la muerte. Sin embargo Logan y col.<sup>15</sup> plantearon que mediante este procedimiento se subestiman las concentraciones de COC, debido a que la hidrólisis enzimática *in vivo* de la EME para dar EG procede al mismo ritmo que la hidrólisis de la COC para dar BE a pH fisiológico.

Otro metabolito es la NORCOC que se forma por acción del metabolismo oxidativo del nitrógeno tropano de la COC y se ha encontrado en la orina del 2-6 % de las dosis consumidas. Esta desmetilación esta mediada por una isoenzima de la cit-450 y está demostrado que el metabolismo continúa hasta la N-OH-NORCOC. La NORCOC es un metabolito farmacológicamente activo que ha estado asociado a la hepatotoxicidad que produce la COC tanto en animales de experimentación como en el hombre, de manera que todas las sustancias que incrementen la actividad de la cit-P-450 incrementan la posibilidad de un evento hepatotóxico asociado con la COC.<sup>16</sup>

Otro metabolito farmacológicamente activo es el COCET, que se forma por transesterificación de la COC con el etanol. Esta reacción esta mediada por una de las dos carboxiesterasas hepáticas microsomales no específicas, la cual en ausencia de etanol cataliza la hidrólisis de la COC a BE (la otra es la responsable del paso de la COC a EME). Bojack-Mackey y col.<sup>17</sup> demostraron que las concentraciones de BE son más bajas cuando está presente el COCET, sugiriendo que la misma enzima media en la formación de ambos metabolitos. El COCET que se produce solamente en el hígado y tiene un comportamiento farmacológico idéntico al de la COC. Bailey <sup>18, 19</sup> demostró que la formación del COCET también puede ocurrir por acción de la enzima acilgraso etilestersintasa a partir de los mismos substratos, evidenciando además que a pesar de no generarse en el cerebro el COCET tiene su mayor

porcentaje de unión a las proteínas en ese tejido. La interacción entre el etanol y la COC ha recibido gran atención en los últimos años, debido a que es una combinación muy frecuente entre los consumidores y drogodependientes, y desde un punto de vista toxicológico, presenta matices muy interesantes.<sup>20</sup>

Las consecuencias de esta combinación ha sido extensamente reportada, por ejemplo se conoce que se incrementa notablemente el riesgo de daño cardíaco asociado normalmente al consumo de COC, incrementándose además su hepatotoxicidad e inmunotoxicidad producida, y en este sentido, se ha observado un incremento notable de muertes súbitas en contraste con el uso de COC solamente.<sup>21, 22</sup>

Sin embargo, otros reportes sugieren que no está muy clara la contribución del COCET a la hepatotoxicidad producida por la COC, debido a que en algunos estudios clínicos con alcohólicos consumidores de COC no se ha observado esta tendencia.<sup>23-25</sup>

### **Diagnóstico Químico-Toxicológico del consumo de cocaína en humanos**

El diagnóstico Químico – Toxicológico del consumo de COC en humanos suele realizarse mediante el análisis de su principal metabolito BE en muestras de orina.

Sin embargo, también puede realizarse mediante la determinación simultánea de la COC y sus principales metabolitos (BE, EME y EG) en dichas muestras.

La forma más segura de realizar este diagnóstico es mediante la determinación del perfil metabólico donde inequívocamente se pueda afirmar que hubo un consumo de la droga, a través de la observación de todos los metabolitos presentes en la muestra.

Las concentraciones de las drogas en muestras de orina varían con las dosis, ruta de administración, tiempo desde el último consumo a la toma de las muestras y estado fisiológico del individuo, que repercute en el flujo y el pH de la orina y en el metabolismo.<sup>26</sup>

De manera general se puede afirmar, que no es posible realizar un cálculo retrospectivo de la cantidad de COC consumida, tiempo anterior de consumo y cuadro clínico que pudo estar presente, a través de las concentraciones encontradas en la orina para la COC y sus metabolitos, debido a que dichas concentraciones van a estar influenciadas por factores tales como: tipo de consumo, dosis, frecuencia, vía de administración, forma de presentación de la droga y por las características mismas del individuo. (Fig. 2). Como puede apreciarse, las combinaciones pueden ser numerosas e incluyen desde el llamado coqueo (acto de mascar hojas de coca) hasta el consumo crónico en forma fumada de la COC por parte de drogodependientes. De modo que el perfil farmacocinética puede ser diferente dependiendo de estos mismos factores. Así lo demostraron Jufer y col.<sup>27</sup> en un estudio sobre el perfil plasmático de la COC y sus metabolitos después de la administración crónica de la COC por vía oral, llegando a la conclusión de que dicho perfil puede

alterarse por factores tales como la ruta de administración, la frecuencia de uso y por las dosis. En este estudio no quedó claro cuál de estos factores contribuye a que el perfil observado sea sustancialmente diferente al descrito para una administración parenteral aguda de esta sustancia.

De modo general, las concentraciones plasmáticas que encontraron estos autores fueron más elevadas que las reportadas para una administración parenteral.

Fernández y col.<sup>28</sup> en un estudio por cromatografía líquida de alta presión, reportaron las concentraciones de COC y BE en 42 muestras de orina procedentes de intoxicados por dicha droga, las que se encontraron en el intervalo de 22 a 4 140 ng/mL y de 210 a 75 550 ng/mL para la COC y la BE respectivamente. Es importante destacar que estos autores detectaron la droga madre solamente en el 61 % de los casos y no se observó una relación lógica entre las cantidades de BE en los casos con y sin COC, pero en todos ellos, las de BE excedieron las de COC.

En este mismo trabajo, se informaron las concentraciones de estos analitos en muestras de orina procedentes de ocho casos de fallecidos relacionados con el abuso de drogas, en cuyas muestras las concentraciones de COC estuvieron entre 1 530 y 33 240 ng/mL y las de BE entre 140 y 198 760 ng/mL, destacándose que la COC solo fue detectada en el 51 % de los casos. De acuerdo con estos reportes, se evidencia que la COC puede estar ausente en muestras de orina, aun en casos de muerte relacionada con ella y esto es debido en gran parte, a la inestabilidad de dicha sustancia en muestras biológicas<sup>29,30</sup>, donde esta se hidroliza a EME y BE y consecuentemente las concentraciones de estos dos metabolitos generalmente exceden los de la droga madre. Estos hallazgos encontrados coinciden con los reportes de otros autores<sup>31,32</sup>, los cuales plantean que estas irregularidades pueden ser debidas a la ya mencionada inestabilidad de este analito, y a la diferencia entre los tiempos de vida media de estas sustancias (0,5 – 1,5 h para la COC y 5 - 8 h para la BE). Realmente es poco frecuente que las concentraciones de COC excedan las de BE en orina, pero puede darse el caso solamente en situaciones de una dosis masiva o en un estado carencial de colinesterasas encargadas de hidrolizar el alcaloide.<sup>33</sup> Es importante destacar que la cinética de eliminación en neonatos difiere a la descrita para adultos. Así lo demostraron Dempsey y col.<sup>34,35</sup> que estudiaron el tiempo de vida media de eliminación en orina para la COC y la BE en recién nacidos llegando a la conclusión de que este parámetro para la COC fue de alrededor de 20 veces mayor que el reportado para adultos. Esto significa que existe una tendencia de los neonatos a eliminar lentamente la COC, lo que podría aumentar el riesgo de daño cardíaco asociado a esta sustancia. Para la BE resultó ser de 1,5 a 2,1 veces mayor que lo reportado para los adultos.

Ramcharitar y col.36 trabajando con 380 muestras de orina procedentes de autopsias determinaron COC solamente en 69 casos, en un intervalo de concentraciones de 70 a 7 800 ng/mL y en un total de 93 muestras detectaron BE y EME en un intervalo de concentraciones de entre 100 y 386 500 ng/mL y entre 120 y 72 000 ng/mL respectivamente. De manera que hubo un total de 35 muestras negativas a COC, pero positivas a los otros dos metabolitos. Por lo tanto, se detectaron los tres metabolitos en el 66 % de las muestras positivas.

Es importante señalar que ya que las dosis de COC consumidas independientemente de la vía de administración y la forma de presentación, aparecen en la orina principalmente en forma de BE y EME y que la BE tiene un tiempo de vida media ligeramente mayor que el de la EME 37, 38, pudiera esperarse en la gran mayoría de los casos, concentraciones elevadas de BE comparadas con los otros metabolitos y con la COC misma, sin embargo, estos autores encontraron concentraciones superiores para la EME en el 24 % de los casos, lo cual coincide con lo reportado por Clark y col.39, quienes procesaron 70 muestras de orina, con un 37 % de casos positivos para la BE y EME, detectándose COC en solo dos muestras.

Oyler y col.40 reportaron las concentraciones de COC y 11 de sus metabolitos en 34 muestras de orina pertenecientes a drogodependientes, como parte de un programa de rehabilitación. Las concentraciones de COC, BE y EME estuvieron en un intervalo de 0 a 140 400 ng/mL, de 42 700 a 1 183 600 ng/mL y de 410 a 496 600 ng/mL respectivamente. La COC fue detectada en la orina en el 91 % de los casos. Estos autores plantean que es muy probable que dichos drogodependientes consumieran entre 0,2 y 8 g de COC, debido a que en experimentos previos no publicados en los cuales dieron a fumar a cuatro sujetos 42 mg del alcaloide, se obtuvo un valor máximo en orina a las 8 h de 6 000 ng/mL.

Recientemente Jenkins y Goldberger 5 reportaron 13 casos de muerte relacionados con la COC donde las concentraciones de este analito en dichas muestras de orina oscilaron entre 391 y los 129 650 ng/mL. Además, las concentraciones de BE y EME estuvieron entre 962 y más de 300 000 ng/mL y entre 831 y 126 150 ng/mL respectivamente. Estos autores detectaron COC en todos los casos, reportando además las concentraciones para otros seis metabolitos.

Preston K.L. y col.41 trabajando con pacientes bajo tratamiento de rehabilitación, analizaron un total de 2327 muestras de orina como parte de los controles realizados durante 17 semanas a dichos pacientes. Estos autores encontraron COC solamente en el 36,8 % de los casos (concentraciones entre 36 y 112 025 ng/ml) y BE en el 62,7 %. (Concentraciones entre valores no detectados y 62 641 ng/ml) Resulta interesante destacar que en el 2,2 % de los casos, las concentraciones de COC fueron mayores o iguales a las de BE, de manera que la droga madre estuvo por encima de su principal metabolito en el 6 % de todos los casos positivos. De acuerdo con estos resultados, estos autores sugieren que la COC puede tener un tiempo de vida media mayor de 1 h, a no ser que tenga lugar un fenómeno de acumulación del alcaloide en estos pacientes crónicos.

A manera de conclusión se puede afirmar que los intervalos correspondientes a concentraciones de COC encontradas en muestras de orina son muy variadas, tanto para casos de intoxicación, como de muerte, y se debe destacar que en ambos tipos de muestras se pueden encontrar concentraciones de COC no detectables con las técnicas utilizadas y además, que estos intervalos se superponen, lo que evidencia la dificultad que existe cuando se quieren extrapolar dosis consumidas en función de concentraciones encontradas en orina, bajo el supuesto de que entre el 1 y el 9 % de las dosis se excreta la droga sin transformar (Fig. 3).

### **Diagnóstico clínico del consumo de COC en humanos**

El diagnóstico de intoxicación por COC se realiza a través de criterios clínicos que incluyen una amplia gama de manifestaciones sobre el Sistema Nervioso central, cardiovascular y respiratorio. La hiperactividad simpática es un síntoma físico que hace pensar inmediatamente en una intoxicación por COC o por algún otro estimulante. De acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), el diagnóstico nosológico de la intoxicación por COC se debe realizar a partir de los siguientes criterios 42:

1- Los antecedentes del caso deben mostrar evidencias claras del consumo de alguna SPA en dosis como para producir un síndrome clínico apreciable (alteraciones a nivel de conciencia y comportamiento que sean de relevancia clínica), que no sea explicable por alguna enfermedad, ni por otro trastorno mental o del comportamiento.

2- Debe existir un cuadro clínico que se exprese a través de un comportamiento alterado, donde se perciban al menos algunos de las manifestaciones clínicas siguientes: Euforia o sensación de aumento de la energía, hiperprosexia, agresividad, conductas repetitivas o estereotipadas, alucinaciones auditivas, visuales o táctiles, ideas paranoides, etc.

3- Deben aparecer al menos dos de los siguientes signos: taquicardia (a veces bradicardia), arritmias cardíacas, hipertensión (a veces hipotensión), midriasis, agitación psicomotora, dolor torácico, convulsiones, etc.

El grado de intoxicación en un determinado paciente debe evaluarse de acuerdo a la intensidad de los síntomas y signos que se encuentren y siempre van a estar dependientes de las dosis. Generalmente una intoxicación moderada se manifiesta por un incremento en el estado de alerta, excitación, euforia, incremento del pulso y de la tensión arterial, palpitations, insomnio y pérdida del apetito. Ahora bien las intoxicaciones graves por cocaína suelen producir un episodio clínico caracterizado por agitación, lenguaje incoherente, incremento de la temperatura corporal, alucinaciones, paranoia, cianosis, convulsiones tónico - clónicas, coma y parálisis respiratoria. Las consecuencias más graves están relacionadas sin duda por los efectos simpaticomiméticos sobre el sistema cardiovascular y no por las alteraciones causadas sobre el sistema nervioso central.



En contraste con la intoxicación grave con Heroína u otros opiáceos, cuyo antídoto es la naloxona, no existe un antídoto para la intoxicación grave con COC, de modo que el tratamiento es sintomático, con el objetivo del alivio de los síntomas de ansiedad, agitación y de las alteraciones de tipo cardiovascular, que son en la mayoría de los casos las mas peligrosas.

Además, las consecuencias del uso y abuso de la COC han sido clasificadas por la Asociación Americana de Psiquiatría como severas, la cual ha enunciado por separado los criterios diagnósticos específicos para la intoxicación, abuso, dependencia y abstinencia a la COC<sup>43</sup>. Los criterios diagnósticos para la intoxicación por COC enunciados por dicha Asociación, no difieren de los establecidos en la CIE-10.

Los criterios clínicos para el diagnostico del abuso a la COC están relacionados la conducta misma del individuo en su medio, caracterizada por un consumo cada vez mas frecuente del sustancia y el cumplimiento adecuadamente de las obligaciones el trabajo, escuela y en el mismo hogar del individuo. Además de los problemas sociales que pueden explorarse, las consecuencias derivadas de las intoxicaciones por COC cada vez mas frecuentes, pueden ser suficientes para llegar a un diagnostico conclusivo.

Los criterios clínicos para caracterizar a un individuo como dependiente a la COC, también tienen en cuenta la conducta social en un periodo de tiempo de al menos 12 meses, y esta caracterizado por lo general a través de las siguientes manifestaciones:

- 1- Tolerancia, definida como la necesidad de aumentar las dosis para alcanzar el grado de intoxicación esperado, y por una marcada disminución de los efectos con el uso continuado de una misma cantidad de droga.
- 2- Síndrome de abstinencia.
- 3- Episodios de sobredosis con el objetivo de evitar el síndrome de abstinencia producido.
- 4- Deseos persistentes o intentos frustrados para alejarse del consumo.

Además de los problemas sociales relacionados con el trabajo, la escuela y el hogar, los criterios diagnósticos para establecer que un determinado drogodependiente tiene un síndrome de abstinencia a la COC, en primer termino es el antecedente de haber consumido la droga de forma intensa por un periodo de tiempo prolongado y que por cualquier causa haya dejado de consumirla, con lo cual en un periodo de tiempo que puede oscilar entre varias horas y días, pueden aparecer las siguientes manifestaciones:

- 1- Fatiga.
- 2- Estado depresivo.
- 3- Insomnio o Hipersomnia.
- 4- Incremento del apetito.
- 5- Agitación o retardo psicomotor.

A pesar de que estos criterios están bien establecidos, debemos tener en cuenta que en muchas circunstancias la COC no se consume sola, y podríamos estar ante un caso de poli adicción en los cuales las características clínicas pueden variar radicalmente dependiendo de las características intrínsecas de la sustancia acompañante

## CONCLUSIONES

El diagnóstico del consumo de COC en humanos puede realizarse mediante un análisis químico – toxicológico de sus principales metabolitos en diferentes circunstancias y en disímiles muestras, aunque la orina está considerada como la muestra idónea para realizar este diagnóstico. Además se puede realizar un diagnóstico clínico, existiendo criterios muy bien establecidos para realizarlo en circunstancias tales como la intoxicación, el abuso, la dependencia y el síndrome de abstinencia a dicha droga. De acuerdo con la experiencia de los autores la mejor forma de realizar el diagnóstico del consumo de COC en humanos es a través de la determinación simultánea de la COC y sus principales metabolitos en muestras de orina. Existen varios factores que influyen en la intensidad y duración de los efectos de la COC en humanos, entre los cuales los más importantes son la dosis, la frecuencia y la vía de administración. Además, son estos factores que influyen en las concentraciones y en el tiempo de detección de la COC en orina. A través de las concentraciones encontradas para la COC y sus principales metabolitos en muestras de orina no es posible hacer una extrapolación acerca de las dosis, efectos que se manifestaron, y tiempo en que fue consumida, a no ser que las mismas sean tan elevadas que podría atribuirse a una sobredosis. De manera que cualquier intento de realización de estos cálculos no tienen un basamento científico adecuado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stingo R.N., Zazzi M.C., Gatti C.L., Curci O. y Tortora G. El impacto social de la drogadicción. Repercusión a nivel médico Legal. Premio José Beldey de la asociación Médica Argentina, 1995.
2. Renzo A.A. Coca, cocaína: su historia, producción y consumo. **Rev. Prev. Salud Soc.** 3,4, 1990.
3. Pérez A.G. Cocaína, surgimiento y evolución de un mito. Ed.Catálogo Científico, Colombia.1-40, 1987.
4. Patrick Achamasch. Comité Olímpico Internacional. Estadísticas del Control antidopaje. 1999. Lausanne 27 de Octubre 2000. Ref ME/225/SCH/rht.
5. Jenkins A.J. and Goldberger B.A. Identification of unique cocaine metabolites and smoking by-products in post-mortem blood and urine specimens. **J. Forensic Sci.**, 42, 824, 1997.

6. Buddha D.P., McWhorler L.K. and Smith M.L. Detection of urinary ecgonidine as an indicator of active smoking of cocaine. TIAFT annual meeting. Thursday October 8, 1998.
7. Cone E.J. and Darwin W.D. Review. Rapid assay of cocaine, opiates and metabolites by gas chromatography-mass spectrometry. **J. Chromatogr. B.**, **580**, 43, 1992.
8. Zhang J.Y. And Foltz R.L. Cocaine metabolism in man: identification of four previously unreported cocaine metabolites in human urine. **J. Anal Toxicol.**, **14**, 201, 1990.
9. Cone E.J. Tsadik A. Oyler J. Darwin W.D. Cocaine metabolism and urinary excretion after different routes of administration. **Ther Drug Monit.**, **20**, 556, 1998.
10. Karlix J. and Bertholf R.L. Detection of cocaine and its metabolites in amniotic fluid and umbilical cord tissue. **J. Anal. Toxicol.**, **21**, 97, 1997.
11. Isenschmid S.D., Fischman M.W., Foltin R.W., Caplan Y.H. Concentration of cocaine and metabolites in plasma of humans following intravenous administration and smoking of cocaine. **J. Anal. Toxicol.**, **16**, 311, 1992.
12. Sukbuntherng J., Martin D.K., Pak Y. and Mayersahn M. Characterization of the properties of cocaine in blood: blood clearance, blood to plasma ratio, and plasma protein binding. **J. Pharm. Sci.**, **85**, 567, 1996.
13. Baelt W.R. Stability of cocaine in biological fluids. **J. Chromatogr.** **13**, 250, 1983.
14. Isenschmid D.S., Levine B.S. and Caplan Y.H. The role of ecgonina methyl ester in the interpretation of cocaine concentrations in postmortem blood. **J. Anal. Toxicol.**, **16**, 319, 1992.
15. Logan B.K. and Peterson K.L. The origin and significance of ecgonine methyl ester in blood samples. Letter to the editor. **J. Anal. Toxicol** **18**, 124, 1994.
16. Stephen M.R., Harbinson R.D. and James R.C. Human microsomal N-oxidative metabolism of cocaine. **Drug Met. Disp.**, **19**, 1046, 1991.
17. Bojack-Mackey S., Kloss J., Apple F. Cocaine, cocaine metabolite and ethanol concentration in postmortem blood and vitreous humor. **J. Anal. Toxicol.** **24**, 59, 2000.
18. Bailey D.N. Studies of cocaethylene (ethylcocaine) formation by human tissues in vitro. **J Anal Toxicol.** **18**, 13, 1994.
19. Bailey D.N. Cocaine and cocaethylene binding to human tissues: a preliminary study. **Ther Drug. Monit.**, **18**, 280, 1995.

20. Giroud C., Colassis T., Rivier L., and Ottinger E. Cocaine et alcool: un cocktail explosif. **Schweiz-Rundsch-Med-Prax**, **82**, 441, 1993.
21. Hear W.L., Rose S., Wagner J. Cocaethylene is more potent than cocaine in mediating lethality. **Pharmacol Biochem. Behav.**, **39**, 531, 1991.
22. Pirozhkov S.V., Watson R.R., Chen G.J. Ethanol immunosuppression induced by cocaine. **Alcohol Alcohol Suppl.** **2**, 75, 1993.
23. Worner T.M. Hepatotoxicity is not increased in alcoholics with positive urinary cocaine metabolites. **Drug Alcohol Depend.**, **35**, 191, 1994.
24. Henning R.J., Wilson L.D. Cocaethylene is a cardiotoxic as cocaine but less toxic than cocaine plus ethanol. **Life Sci.**, **59**, 615, 1996.
25. Cami J. Farré M., González M.L., Segura J. and De la Torre R. Cocaine Metabolism in humans after use of alcohol. Clinical and research implications. Recent Developments in Alcoholism, Vol 14: The Consequences of Alcoholism, Edited by Galanter. Plenum Press, New York, 1998.
26. Goerlach - Graw A., Carstensen C.A. and Schaeffer J. Rapid screening test for the detection of drugs of abuse in urine. Proceedings of the 1994 Joint TIAFT/SOFT International meeting. Tampa, Florida. Edited by Vina Spiehler, Newport Beach, CA, 417, 1994.
27. Jufer A.R., Walsh S.L. and Cone E.J. Cocaine and metabolite concentrations in plasma during repeated oral administration: Development of a human laboratory model of chronic cocaine use. **J. Anal. Toxicol.**, **22**, 435, 1998.
28. Fernández P., La Fuente N., Bermejo A.M., López-Rivadulla M. and Cruz A. HPLC determination of cocaine and benzoylecgonine in plasma and urine from abusers. **J. Anal. Toxicol.** **20**, 224, 1996.
29. Liu Y., Budd R.D. and Griesemer E.C. Study of the stability of cocaine and benzoylecgonine its major metabolite, in blood samples. **J. Chromatogr.** **248**, 318, 1982.
30. Baselt R.C. Stability of cocaine in biological fluids. **J. Chromatogr.**, **268**, 502, 1983.
31. Jatlow P.I. Drug of abuse profile: cocaine. **Clin. Chem.** **33**, 66B, 1987.
32. Chaw M.J., Ambre J.J., Ruo T.I., Atkinson A.J., Bowsher D.J. and Fischman M.W. Kinetics of cocaine distribution, elimination and chronotropic effects. **Clin. Pharmacol. Ther.**, **38**, 318, 1985.

33. Hearn W.L., Koran E.E., Wei H. and Hine G. Site - dependent postmortem changes in blood cocaine concentrations. **J. Forensic Sci.**, **36**, 673, 1991
34. Dempsey D.A., Jacob P., Partridge J.C., Jones R.T., Panganiban K. And Rawbotham C. Cocaine metabolite kinetics in the newborn. **J. Anal. Toxicol.**, **23**, 24, 1999.
35. Dempsey D.A., Partridge R.T., Jones R.T. Cocaine, nicotine, caffeine and metabolite plasma concentrations in neonates. **J. Anal. Toxicol.** **22**, 220, 1998.
36. Ramcharitar V., Levine B. and Smialek J.E. Benzoylcegonine and ecgonine methyl ester concentrations in urine specimens. **J. Forensic Sci.**, **40**, 99, 1995
37. Jeffcoat A.R., Perez Reyes M., Hill J.M., Sadler B.M. and Cook C.E. Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflations (snorting) or smoking. **Drug Metab. Disp.**, **17**, 153, 1989.
38. Ambre J., Ruo T.I., Nelson J. and Belknap S. Urinary excretion of cocaine, benzoylcegonine and ecgonine methyl ester in humans. **J. Anal. Toxicol.** **12**, 301, 1988.
39. Clark D.R. and Hajar T.M. Detection and confirmation of cocaine use by chromatographic analysis for methylecgonine in urine. **Clin. Chem.**, **33**, 118, 1987
40. Oyler J., Darwin W.D., Preston K.L., Suess P. and Cone E.J. Cocaine disposition in meconium from newborns of cocaine - abusing mothers and urine of adult drug users. **J. Anal. Toxicol.**, **20**, 453, 1996.
41. Preston K.L., Goldberger B.A. and Cone E.J. Occurrence of cocaine in urine of substance-abuse treatment patients. **J. Anal. Toxicol.**, **22**, 580, 1998.
42. Organizacion Mundial de la salud. Decima revision de la Clasificacion Internacional de Enfermadades, CIE-10 Trastornos mentales y del comportamiento. Editorial Forma. Madrid. 1993.
43. Mendelson J.A., and Mello N.C., Management of cocaine abuse and dependence. Review Article. **The New England Journal of Medicine**, **334**, 965, 1996.