

336427

2

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO



ESCUELA DE  
 QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
 INCORPORADA A LA UNAM

TOXICOCINETICA DE LAS DROGAS DE ABUSO:  
 ANFETAMINAS, MARIHUANA Y OPIACEOS, EN EL  
 ORGANISMO HUMANO

T E S I S  
 QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
 LICENCIADA EN QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
 PRESENTA:

ELENA ELIZABETH GOMEZ DORANTES

DIRECTOR DE TESIS:  
 M. EN C. ANGELICA OLIVIA CALDERON VILLAGOMEZ

MEXICO, D. F.

2001

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis padres: por su apoyo y guiar mi camino.**

**A mis hermanos: por estar conmigo.**

**Al Q.F.B. Carlos García Pineda: Por toda su ayuda y cariño.**

**A mi asesora: por su tiempo dedicado a este trabajo.**

# **ÍNDICE**

**Página**

**RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN**

**I**

**OBJETIVOS:**

**GENERALES**

**IX**

**ESPECÍFICO**

**X**

**I. ANTECEDENTES**

**1.1 ANFETAMINAS**

**1.1.1 Historia**

**1**

**1.1.2 Generalidades**

**5**

**1.2 MARIHUANA**

1.2.1 Historia 12

1.2.2 Generalidades 15

**1.3 OPIÁCEOS**

1.3.1 Historia 21

1.3.2 Generalidades 24

1.3.2.1 Narcóticos Naturales 28

1.3.2.2 Narcóticos Semisintéticos 32

**II. ANFETAMINA Y METANFETAMINA**

2.1 Absorción 38

2.2 Distribución 42

2.3 Biotransformación 47

2.3.1 Rutas del Metabolismo 49

2.4 Excreción 55

**III. MARIHUANA**

3.1	Absorción	59
3.2	Distribución	63
3.3	Biotransformación	69
3.4	Excreción	74

**IV. MORFINA Y HEROÍNA**

4.1	Absorción	78
4.2	Distribución	83
4.3	Biotransformación	85
4.4	Excreción	91

**V. CONCLUSIONES**

		98
Glosario		112
Bibliografía		120

## **RESUMEN**

Las drogas mencionadas en el presente texto son: anfetaminas, marihuana y opiáceos; estas drogas tienen el común denominador de poder producir efectos considerables y perjudiciales en la salud y el bienestar de las personas en todo el mundo.

Algunas de ellas tienen usos medicinales lícitos pero pueden provocar dependencia física y psíquica; otras afectan el Sistema Nervioso Central de tal manera que convierten a los usuarios en un peligro para sí mismos y para quienes los rodean. Todas originan problemas de conducta, salud y convivencia.

Es necesario que los químicos y médicos forenses, encargados de la identificación de las drogas de abuso, cuenten con elementos que apoyen la profesionalización de la tarea que desempeñan.

El conocimiento de los aspectos químicos y metabólicos de las principales drogas, así como las formas de consumo, busca apoyar esa profesionalización.

## **INTRODUCCIÓN**

**El consumo de sustancias con el fin de modificar la conciencia, el humor y la conducta, es una práctica muy antigua. En las últimas décadas esta práctica se ha diversificado en cuanto al tipo de sustancias, se ha extendido a grandes sectores de la población del mundo y se ha convertido en la mayoría de los países en un gran problema.**

**En la primera parte de este documento se describen algunos aspectos más relevantes del uso de plantas o sustancias tóxicas desde siglos antes de la era cristiana como es el caso de la marihuana y el opio y las anfetaminas sintetizadas a finales del siglo XIX. La importancia de conocer estos antecedentes históricos reside en que ofrecen un contexto que muestra que el uso de sustancias con la intención de alterar la conciencia o el estado de ánimo, no es en si misma una práctica de este siglo. En realidad este hábito está ligado a la historia del hombre, y para las antiguas culturas tenía un sustento de tipo religioso, mágico y de salud claramente determinado con condiciones definidas para el uso de diferentes sustancias.**



Para tal efecto dicho trabajo contiene una descripción de la farmacocinética de tres drogas de abuso: a) anfetaminas, b) marihuana, c) opiáceos. De modo general puede decirse que el término de farmacocinética se refiere a los procesos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos en el transcurso por el organismo.

La absorción, distribución, biotransformación tisular así como el proceso de excreción para la eliminación final de las sustancias psicotrópicas y estupefacientes se rigen por los mismos principios de la farmacología general aplicables a otros fármacos.

La absorción se define como el paso del fármaco a través de los tejidos, a fin de alcanzar el torrente circulatorio. En este fenómeno intervienen un conjunto de variables propias de las sustancias así como del organismo al que son introducidas. De esa forma, la vía de administración, los vehículos para su disolución, la solubilidad, concentración del fármaco, presencia de alimento en el estómago, el tiempo de vaciamiento gástrico, el pH del aparato digestivo, el estado de la circulación sanguínea en el sitio de la aplicación y el área de la superficie de absorción, son entre otros, factores decisivos que determinan la

biodisponibilidad de la sustancia en la sangre, a partir de la cual se distribuye a los diferentes tejidos del organismo.

La distribución en los líquidos intersticiales, celulares y transcelulares, depende de varios factores a la vez; entre ellos destacan conjuntamente las características fisicoquímicas de los medicamentos, del gasto cardíaco y el riego sanguíneo regional.

Los medicamentos con alta liposolubilidad por ejemplo, cruzan con facilidad las membranas celulares y llegan con rapidez al corazón, cerebro, hígado, riñones y otros tejidos altamente irrigados, aunque se distribuyen con mayor dificultad en los músculos y más lentamente aún en el tejido graso del organismo. De modo que los fármacos que no atraviesan con facilidad las membranas celulares se distribuyen en términos generales de manera restringida.

La concentración de fármacos puede ser mayor en algunos tejidos que en el plasma; esto depende básicamente de los gradientes de pH, la conjugación y

**transporte activo a través de las proteínas, al igual que su capacidad para disolverse en las grasas.**

**La biotransformación de los fármacos ocurre fundamentalmente en el tejido microsomal hepático, sitio en donde los procesos enzimáticos elementales de catabolismo se llevan a cabo. Por medio de esta acción, las características de un fármaco son modificadas a fin de facilitar su inactivación y excreción final.**

**Otros órganos y componentes de la sangre también contribuyen a este proceso, entre ellos el plasma, la función del sistema renal y el aparato gastrointestinal.**

**Por último, la eliminación de las drogas de abuso ocurre una vez que éstas han sido metabolizadas. La principal vía de eliminación es la renal. La eliminación se lleva a cabo por los mecanismos de filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción pasiva.**

Sólo algunas sustancias que no son reabsorbidas en los segmentos intestinales o los metabolitos excretados a través de la bilis, se eliminan en las heces. El sudor, la saliva y la respiración, representan desde el punto de vista cuantitativo, vías de poca importancia para su eliminación.

La Organización Mundial de la Salud, fundada en 1948, con sede en Ginebra Suiza, es un organismo especializado de la Organización de las Naciones Unidas, conformado por 165 países que intercambian sus conocimientos y experiencias, con objeto de que todos los ciudadanos del mundo puedan alcanzar un grado de salud que les permita una vida social y económicamente productiva. La ONU cuenta actualmente con el Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas (PNUFID), dicha sección se ha esforzado en poner en práctica un programa de armonización y determinación de métodos recomendados de ensayo de drogas para uso de los laboratorios nacionales.

La Organización Mundial de la Salud OMS define como droga o fármaco toda sustancia que, introducida en el organismo vivo, puede modificar una o más de sus funciones. Es decir, un fármaco es una sustancia ajena al organismo, que

al entrar en él altera alguna de sus funciones normales. Abuso es el consumo de una droga en forma excesiva, persistente o esporádica, incompatible o sin relación con la terapéutica médica habitual.

Sustancias psicotrópicas son por definición, todas aquellas sustancias naturales o sintéticas cuyos efectos se ejercen básicamente en el Sistema Nervioso Central y que por su perfil de acción farmacológica poseen la capacidad de crear estados de abuso o dependencia que llevan al sujeto a experimentar su uso continuo, generando así una adicción. Tales fármacos pueden ser de utilidad en la terapéutica médica debido a sus propiedades analgésicas, sedantes (tranquilizantes, hipnóticas o ansiolíticas), estimulantes, etc. Las llamadas sustancias químicas o fármacos de uso no médico, son en su mayoría de producción ilegal y clandestina, su uso se limita habitualmente a una forma de consumo con fines de intoxicación.

La palabra estupefaciente, viene de la expresión latina *stuporem facientes*, se refiere a sustancias que provocan alteración o alteración mental, como los narcóticos. Es decir, aquellas sustancias que producen sueño o estupor y que alivian el dolor.

La Ley general de Salud en su artículo 234 estipula que para efectos de esta Ley, se consideran estupefacientes:

- *Cannabis sativa*, *C. indica* y *C. americana* o marihuana, su resina, preparados y semillas.
- Opio, Morfina y Heroína (diacetilmorfina).

Cualquier otro producto derivado o preparado que contenga las sustancias señaladas, sus precursores químicos y en general, los de naturaleza análoga y cualquier otra sustancia que determine la Secretaría de Salud o el Consejo de Salubridad General.

En su artículo 245 señala que se consideran sustancias psicotrópicas:

- Anfetaminas
- THC Tetrahidrocannabinol, sus isómeros y variantes estereoquímicas.

Cualquier otro producto derivado o preparado que contenga la sustancia anterior.

La multiplicación de las sustancias fiscalizadas y el surgimiento de nuevas disposiciones legislativas supone un aumento de trabajo de investigación y actualización para los químicos y médicos forenses. En este marco de ideas, el propósito fundamental de este trabajo es conformar una fuente de referencia y consulta que oriente y auxilie al perito químico y médico forense para tomar una decisión de manera correcta, rápida y eficaz, al ser requerido por una autoridad competente para emitir una opinión técnica.

## ***OBJETIVOS GENERALES:***

- **Determinar la dosis mínima efectiva para producir un efecto tóxico de las drogas de abuso: anfetaminas, marihuana y opiáceos.**
- **Determinar concentración de droga en el organismo presente en fluidos biológicos (orina, sangre, plasma).**
- **Determinar la vida media de las drogas de abuso señaladas.**
- **Dar a conocer al médico forense sobre los metabolitos de dichas drogas de abuso provenientes del consumo humano, así como el tiempo de eliminación.**



## **OBJETIVO ESPECÍFICO:**

- **Proporcionar al médico forense información necesaria de las diversas vías de administración, absorción, distribución, biotransformación y eliminación de las drogas (anfetaminas, marihuana y opiáceos) y sus metabolitos y tiempo de detección.**

# **PAGINACION DISCONTINUA**

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1 ANFETAMINAS**

#### **1.1.1 HISTORIA**

La palabra anfetamina viene de: a(lfa) + m(etil) + f(enil) + et(il) + amina. Son fármacos relativamente recientes, la sustancia precursora es la Efedrina que fue aislada en Pekín en 1926 y su actividad es estimulante del Sistema Nervioso Central.

Fueron sintetizadas por primera vez entre la última década del siglo XIX y la primera del siglo XX. Los efectos presores de la anfetamina fueron descritos inicialmente por Pines y colaboradores en 1930. Alles en 1933 observó las acciones broncodilatadora, estimulante respiratoria y analéptica, y al compararlo con la adrenalina advirtió que los efectos cardiovasculares eran mucho más duraderos, pero la potencia sólo alcanzaba aproximadamente 0.5 a 1 %. Los efectos estimulantes centrales de la anfetamina fueron aprovechados

clínicamente por vez primera por Prinzmetal y Bloomberg en 1935 para tratar la narcolepsia, problema evidenciado por un intenso deseo de dormir. Desde esta fecha se comercializaron con gran difusión en el Reino Unido, Francia y Alemania. Y para 1939 ya existían reportes de consumo de tabletas de anfetamina en forma inadecuada, es decir, únicamente con el fin de percibir sensaciones placenteras por la estimulación.

Esta droga fue introducida a España, durante la guerra civil y experimentada por sus propiedades para disminuir la fatiga, el sueño y aumentar la actividad psíquica y física.

"Las anfetaminas fueron usadas ampliamente durante la Segunda Guerra Mundial, se administraban a personal militar y a trabajadores industriales en los países beligerantes. Tropas y Comandos, tripulaciones de aviones en misiones de grandes distancias, y en general se ponían como parte de los equipos de primera ayuda para supervivencia.

Se calcula que las tropas británicas recibieron 72 millones de tabletas con la instrucción de utilizarlas en circunstancias que exigían un esfuerzo especial por parte de los hombres.

Cuando termino la guerra, los excedentes de anfetaminas se vendieron en el mercado civil, esto fue base del abuso que se dio en muchos países".<sup>1</sup> Japón fue el primer país que experimento graves problemas con el abuso de la metanfetamina inyectada por vía intravenosa, mientras que los Estados Unidos experimentaron su primer problema de carácter serio con el abuso de los inhaladores de benzedrina.

Tras la presentación de las anfetaminas en la práctica médica, el número de casos clínicos para su prescripción se multiplicó conforme se hacía accesible en mayores cantidades. Durante un tiempo se vendían sin prescripción médica en forma de inhaladores entre otras preparaciones. El abuso de dichos inhaladores se hizo muy popular entre adolescentes y presos. Las amas de casa, estudiantes y camioneros eran los más asiduos consumidores de anfetaminas

---

<sup>1</sup> Adrián Díaz, Curso de Identificación de Drogas, p. 48-49

por vía oral en dosis masivas y había quien se la inyectaba, ganando preponderancia.

A partir de los años 60 la publicidad pone en auge el consumo de estas sustancias gracias a las propiedades inhibidoras del apetito que permitan mantener la figura de acuerdo a los cánones de belleza de esa época.

Las anfetaminas han sido utilizadas por deportistas y atletas, y se ha demostrado que aumentan la actividad incluso en personas de condición máxima; cuando se descubre se descalifica a quien las usa. También se han usado para aumentar la actividad de caballos y perros en carreras, cosa que se considera asimismo ilegal.

## **1.1.2 GENERALIDADES**

Las anfetaminas pertenecen al grupo de los estimulantes del sistema nervioso central. Por lo tanto, son drogas que aceleran la actividad mental y producen estados de excitación. Tienen como característica la disminución del apetito, y el estado de vigilancia permanente.

Su consumo puede generar farmacodependencia, ya que el dependiente de este fármaco tiende a consumir dosis mayores, fuera de control médico.

Las principales vías de administración de las drogas de tipo anfetamínico son por vía oral, o por vía parenteral (inyección intravenosa).

La anfetamina se expende en forma de sulfato o fosfato para la administración oral, y en la presentación de soluciones para la administración intramuscular o intravenosa.

Existen tres tipos de anfetamina. El primer tipo, cuyo nombre comercial es **Benzedrina**, se presenta en forma de tabletas de diferentes colores y formas, y en solución inyectable.

El segundo tipo se conoce como **Dextroanfetamina**, cuyo nombre comercial es **Dexedrina**, y se presenta en tabletas de color naranja.

El tercer tipo es la **Metilanfetamina**, en presentación de ampollitas y tabletas. Algunos de los dependientes de este tipo de anfetaminas suelen disolver las tabletas en agua para administrárselas inyectadas con el fin de aumentar sus efectos.

En general, las anfetaminas se elaboran como polvo blanco comprimido o en tabletas o cápsulas de diferentes formas, tamaños y colores, aunque también se preparan en solución líquida para su administración por vía parenteral.

En la administración de dosis de 10 a 30 mg de anfetamina, los efectos más notorios de tipo psicológico que se presentan en el dependiente son:

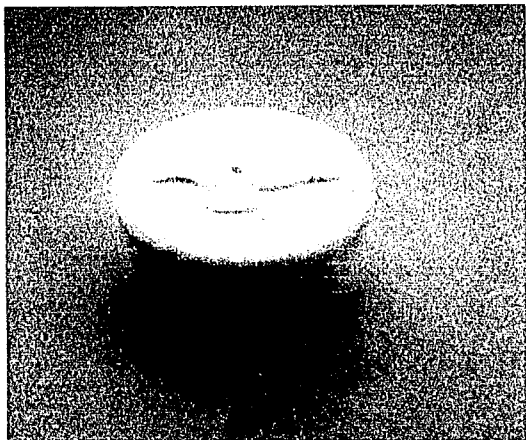


excitabilidad, estado de alerta, hiperactividad, exaltación e inquietud: por otro lado, se generan cambios de personalidad, ya que los sujetos con fatiga, se vuelven alertas, los deprimidos se tornan activos, etc. Una vez que los efectos de las anfetaminas desaparecen, el dependiente presenta estados de depresión y angustia.



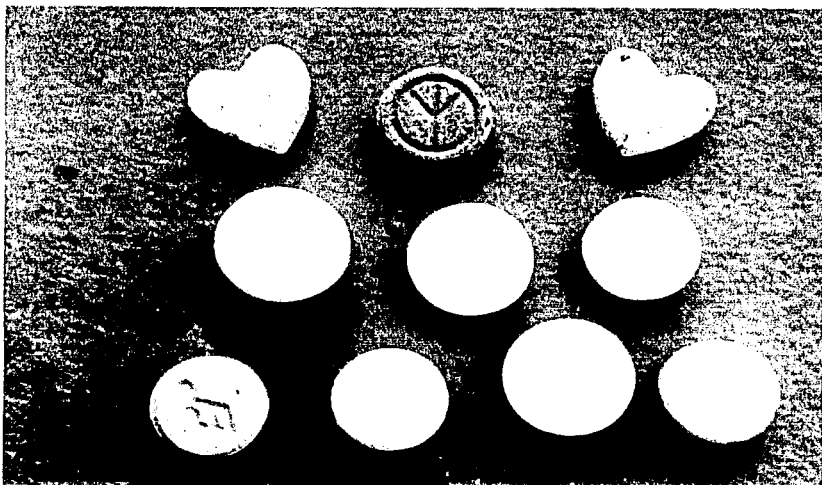
Aspecto de la anfetamina sintetizada a partir de efedrina en laboratorios clandestinos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Las presentaciones de metanfetamina ocasionalmente pueden presentar un grabado característico como el que se muestra en la figura

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



La metanfetamina puede encontrarse en diferentes formas de tabletas y colores

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Las anfetaminas pueden encontrarse disponibles en forma de cápsulas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

//

## 1.2 MARIHUANA

### 1.2.1 HISTORIA

Desde milenios atrás, se ha conocido sobre los usos de la planta *Cannabis sativa* L: Shen-Nung (2838-2698 A.C.) considerado como el padre de la Medicina china refiere en su libro "El Herbario" sobre los usos del cáñamo con efectos analgésicos y sedantes. En la India fue utilizada hace 200 a 1400 años A.C. con finalidades místicas y curativas denominadas bhang.

A partir del año 450 A.C. se descubrieron las propiedades químicas de la planta, desde los turcos hasta los griegos conocieron acerca de sus efectos embriagantes. No fue sino hasta fines del siglo pasado que se reconocieron las propiedades terapéuticas y se piensa, que comienza así un grave problema social.

El uso integral del cáñamo índico fue fundamental para el hombre de las antiguas culturas asiáticas y americanas. A partir de los tallos, se obtenía un

60 - 70 % de celulosa, hilos, cuerdas, telas, papel y otros productos. De las semillas el 30 - 35 % de aceite para la fabricación de pinturas y azúcares, las hojas para infusiones analgésicas y curativas.

"No se sabe a ciencia cierta cuándo se le llamó marihuana, al parecer los indígenas de la época de la conquista fueron quienes dieron este nombre a la planta, pues la formación de la palabra marihuana, tiene su origen en la lengua indígena (Náhuatl probablemente) y se traduce como:

Melihua.- Prefijo de la palabra que se compone de dos partes: Mallin, que significa, prisionero y Hua, signo de propiedad. El sufijo ana significa coger, agarrar o asir".<sup>2</sup>

Los indios bautizaron a la planta con el nombre de Malihuana, que después los españoles llamaron marihuana, con dicha acepción, expresaban el poder de la planta, en la apoderación del individuo, una cautivación, involucramiento, llamado en la actualidad: un toxicómano.

---

<sup>2</sup> *Ibid.*, p. 10

El principal preparado fue la tintura de cannabis, el cual se incluyó en la farmacopea de E.U. hasta 1937 y en la Índú hasta 1966. Se utilizaba para tratar los trastornos de ansiedad, coma, tos, depresión, dismenorrea, delirium tremens, fatiga, hipertensión, insomnio, migraña, neurastenia, analgesia obstétrica, síndrome por supresión de opiáceos, reumáticos y neuralgia de trigémino.

Estas recomendaciones fueron posteriormente descartadas unánimemente por la medicina, en la actualidad sus usos terapéuticos están sujetos a la legalización de un derivado de la planta, como mitigante del dolor provocados por cáncer, epilepsia, artritis y sida. Estudios científicos sostienen que la marihuana no puede considerarse medicamento en ninguna de las formas en que es consumida por los adictos, cabe señalar que existen controversias en esta opinión, de hecho existen asociaciones de forma legal que la distribuyen para usos terapéuticos; en el caso de sida y epilepsia.



## 1.2.2 GENERALIDADES

En 1772, Linneo describe y clasifica la marihuana botánicamente como: cáñamo, este recibe el nombre botánico de *Cannabis sativa* o *Índica*, planta herbácea y dioica, de la familia Cannabáceas, género *Cannabis*, especie *sativa*. Según la jerga callejera es conocida como cáñamo, cáñamo índico, marihuana, marijuana, malihuana, mota, grifa, hierba, verde, mari, juanita, pasto, mafú, moy, chala, entre otros nombres populares que se dan según la zona geográfica.

La marihuana y el hachís son derivados de la planta del cáñamo que se ha cultivado durante siglos por su fibra, aceite y resina psicoactiva. Se conocen más de 400 constituyentes químicos de esta planta. Los principales son el cannabinal, el cannabidiol y los tetrahidrocannabinoles. El delta-9-tetrahidrocannabinal es el responsable de los mayores efectos psicoactivos y alucinógenos de la planta. El cannabidiol, [un difenol,  $C_{21}H_{28}(H_2O)$ ], y el cannabinal, [un fenol,  $C_{21}H_{26}(O_2)$ ], es fisiológicamente inactivo pero sirve de precursor en la biosíntesis de los tetrahidrocannabinoles.

Las hojas secas de marihuana pueden contener hasta un 5 % de THC; el hachís y resinas secas, hasta un 12 %; y el aceite de hachís hasta un 60 %. Aunque las hojas y flores secas pierden rápidamente su fuerza porque el tetrahidrocannabinol (THC), el ingrediente activo, se deteriora rápidamente. Se pierde este compuesto después de secar o almacenar la planta a temperaturas altas o extremadamente bajas por un corto espacio de tiempo. Es relativamente estable a temperaturas moderadas entre 7-15 °C.

La planta crece en climas tropicales y templados en todo el mundo y se puede sembrar bajo condiciones artificiales o controladas, o bien, puede crecer en forma silvestre. El clima frío, es inadecuado para el cultivo de la planta, así como las zonas áridas que no cuentan con un efectivo sistema de riego.

Los principales países donde se cultiva son: México, África, India, el Medio Oriente y los Estados Unidos.

La marihuana se cultiva con tres propósitos: por la fibra, con la que se hacen cuerdas, hilo, telas y sombreros; por las semillas, de las que se obtiene

un óleo de rápido secado que se usa en arte, también como sustituto comercial del aceite de linaza y como uno de los ingredientes en la mezcla comercial de grano en las comidas para pájaros; y, por último, por el principio activo contenido en la resina de la planta.

Bajo condiciones ideales, se ha sabido que la marihuana crece hasta 6 m; sin embargo, de forma silvestre no excede de 2.5 - 3 metros. La planta tiene un tallo erecto, angular y ramoso; con hojas alternas u opuestas, de 3 a 7 estípulas libres, que tienen segmentos lineales, lanceolados y dentados de superficie rugosa; sus flores son dioicas, regulares y apétalas. Normalmente la planta masculina tiene una vida media más corta, marchitándose poco después de haber tenido la polinización en comparación con la femenina.

"Las técnicas de cultivo que incluyen la destrucción de las plantas masculinas y la demolición de semillas de las plantas femeninas, han producido las potentes variedades sin semilla, conocida usualmente como "Sinse" o "Sinsema", que es producto de una planta hembra que no es fecundada. Estas plantas despolenizadas producen varios capullos que contienen grandes

cantidades de THC. La sinsema se puede considerar como la sepa de moda, en algunos casos llega a ser más fuerte que el hachís en su contenido de THC".<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Ibid., p. 11





La marihuana se puede cultivar en forma domestica, empleando luz artificial

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1.3 OPIÁCEOS

### 1.3.1 HISTORIA

Los antiguos sumerios (aproximadamente 4000 años A. C.) debieron conocer los efectos psicológicos del opio, pues su ideograma para la adormidera era *bo* ("gozo") más *gil* ("plantas"), pero sin duda la primera referencia acerca del jugo de la adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto en el siglo III a.C. La palabra *opio* proviene del nombre griego que significa jugo. Los médicos árabes conocían los usos del opio, y los mercaderes árabes llevaron la droga al Oriente y a China donde se empleó principalmente para controlar la disentería. Se atribuye a Paracelso (1493 - 1541) la elaboración del "láudano", extracto líquido utilizado para tratar el dolor. "En 1680, Sydenham escribió: Entre los remedios más valiosos que plugo a Dios Todopoderoso dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal ni tan eficaz como el opio".<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> Alfred Goodman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, p. 480

En 1803 Friedrich William Adam Sertürner aisló el principal componente del opio al que se denominó morfina nombre derivado de Morfeo, dios griego de los sueños. Describió que para su preparación, los trozos de goma de opio se calentaban en agua, luego se agregaba solución de cloruro de calcio, se filtraba y se evaporaba el líquido para que cristalizara, Estos se disolvían en agua y se añadía amoníaco para que precipitara dicho alcaloide, en prismas rómbicos incoloros, translúcidos y brillantes. En 1875 el químico ingles Heinrich Dreser desarrolló el compuesto químico morfina diacetilica. Esto lo logró mediante una acetilación del clorhidrato de morfina, sintetizando un compuesto tres veces más potente que esta. Se iniciaron entonces, en Europa, estudios para determinar las propiedades fisiológicas de este nuevo compuesto. En 1898, la empresa química alemana Friedrich Bayer, S.A. le dio a este narcótico el nombre de Heroína (Heroisch), que en alemán significa remedio enérgico. Debido a sus propiedades antitusígenas, ya que todos los opiáceos deprimen el centro cerebral de la tos, fue ampliamente empleada, hasta que se vio la enorme dependencia que creaba.

Las peculiaridades de la amapola se conocen desde tiempos de los asirios. El cultivo viajó, hacia el Este, a partir de Mesopotamia y Grecia. Antiguamente



no se le conocía en la India ni en China. Mucha gente tiene la impresión de que el opio viene del Extremo Oriente donde actualmente se cultiva y porque hoy Asia, en general es la región del planeta en que más y mejor se da la amapola, sin embargo el opio llegó a China en el siglo VII y en Japón sólo se conoció hasta el siglo XV.

"La Amapola o Adormidera es conocida como *Papaver somniferum*, la palabra *Papaver* proviene del latín y significa adormidera; *somniferum* también viene del latín y significa soñar o inducir al sueño".<sup>5</sup>

La amapola del opio se adapta fácilmente a diversos climas y crece desde el extremo sur de África hasta áreas geográficas tan al norte como Moscú. También crece en forma silvestre en otras áreas desde el Lejano Oriente hasta los Estados Unidos. Sin embargo, básicamente, la mayor cantidad proviene de tres áreas principales en el mundo: el área conocida como el Triángulo de Oro (Laos, Birmania, Tailandia), el área conocida como Media Luna Dorada (Afganistán, Pakistán, Irán) y México.

---

<sup>5</sup> Díaz, *op. cit.*, p. 35

### 1.3.2 GENERALIDADES

Existen diferentes variedades de amapola. La especie *Papaver somniferum* es la más productiva, aunque la *clabrum* y la *septiferum* también producen opio.

La especie *Papaver bracteatum* contiene mayor porcentaje de Tebaína, otro alcaloide opiáceo de actividad más suave.

La Amapola de California contiene alcaloides similares a los de la adormidera *Papaver somniferum*: Protopina, Allocriptopina y Flogonócidos.

El opio proviene de la desecación del látex de la cápsula de la amapola. La planta, cuyas flores son usadas como adorno, tiene una cápsula o fruto que al realizarse una incisión segrega un líquido lactescente, dicho líquido el aire lo oscurece.

La planta de amapola crece hasta una altura de 60.96 a 152.4 cm y despliega una bonita flor en colores de blanco a morado, siendo los tonos de rojo y anaranjado los más comunes. Después de que se han desprendido los pétalos, el opio crudo se consigue, haciendo de dos a tres incisiones (verticales, horizontales o helicoidales) desde la base hasta la parte superior, paralelas a la nervadura, obteniéndose un látex blanco lechoso que espesa y oxida tomando un color marrón oscuro. Estas incisiones se hacen a finales de la tarde, y a la mañana siguiente cuando se ha depositado el rocío, se despega el jugo con la ayuda de una madera especial, o botes recolectores; se coloca en vasijas que se exponen al sol a fin de obtener una ligera desecación, esta operación se repite cada tres días hasta que el bulbo se consume completamente.

El opio recolectado, si se destina para uso médico legítimo, se gradúa según su contenido de morfina, más tarde la sustancia se refina todavía más y se le extraen los diversos alcaloides. Si se utiliza para uso ilegal, se mezcla con glicerina y agua y se hierve hasta que adquiere la consistencia de una pesada melaza.

Aproximadamente media hectárea sembrada de amapola de opio puede producir de tres a cinco kilogramos de opio crudo.

El opio es generalmente un bloque de una sustancia pegajosa parecida a la brea, de un color que puede variar del marrón oscuro al negro. La consistencia puede ser arcillosa o de brea blanda hasta la baquelita dura y quebradiza (dependiendo de su tiempo de exposición al aire).

"Los constituyentes activos del opio son alcaloides y suman alrededor del 25 % en peso, y el restante 75 % esta constituido por ácidos orgánicos, resinas, gomas, azúcares, sales, proteínas, todos ellos inactivos. Existen unos 25 alcaloides en el opio pero 6 son los principales y se clasifican desde el punto de vista químico y farmacológico en dos grupos, como sigue:

I) Grupo de alcaloides fenantrénicos usados como analgésicos y antitusígenos: a) morfina, promedio 10.0 % en el opio; b) codeína, promedio 1.5 %; c) tebaína, promedio 1.0 %. Son alcaloides hipnoanalgésicos y adictivos.

II) Grupos de alcaloides bencilisoquinolínicos: a) papaverina (relajador intestinal), promedio 1.0 %; b) narcotina o noscapina (antitusígeno), promedio 6.0 %; c) narceína, promedio 0.3 %. No son hipnoanalgésicos ni adictivos.

De todos ellos, sólo se emplean en medicina la morfina, codeína, papaverina muy poco o nada y noscapina".<sup>6</sup>

Los alcaloides fenantrénicos semisintéticos, también denominados opiáceos propiamente dichos, derivan principalmente de la morfina por pequeñas modificaciones en su molécula, siendo los principales: diacilmorfina o heroína, la hidromorfona, la oxycodona, la etorfina y diprenorfina.

---

<sup>6</sup> Manuel Litter, Farmacología Experimental y Clínica, p. 363

### 1.3.2.1 NARCÓTICOS NATURALES

#### MORFINA

La morfina es el principal componente del opio, con una concentración de 4 a 21 %, y es una de las drogas conocidas más eficaces para aliviar el dolor. Es comercializada en forma de sal como sulfato y se puede encontrar en forma de tabletas para ser administrada por vía oral, sublingual y en preparados inyectables para su administración intramuscular o subcutánea. Su uso lícito se restringe básicamente a hospitales. La morfina es inodora, de sabor amargo y tiende a oscurecerse con el tiempo. Puede ser administrada de manera subcutánea, intramuscular, o intravenosa, siendo este último método el que más usan los adictos. La tolerancia y dependencia se desarrollan con rapidez en el usuario. Sólo una pequeña porción de la morfina que se obtiene del opio se usa médicamente, la mayor parte se convierte en codeína y en menor escala en hidromorfina.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> John Lawn, Drogas de las que se Abusa, p. 10

## CODEÍNA

Este alcaloide se encuentra en el opio crudo en concentraciones que varían de 0.7 a 2.5 %. Fue aislada por el químico francés Robiquet en 1832 como impureza de un lote de morfina. Aun cuando se presenta en forma natural, la mayor parte de la codeína se produce a partir de la morfina. Comparada con ésta, la codeína es menos analgésica o sedante y provoca una depresión respiratoria menor. Es ampliamente distribuida en productos de tipos generales. La codeína para el alivio de dolores moderados puede proporcionarse en forma de tabletas o combinada con otros productos tales como la aspirina o el acetaminofen; en preparados líquidos con codeína para el alivio de la tos (antitusígenos). La codeína también se fabrica en menor escala en forma inyectable para aliviar el dolor.<sup>8</sup>

---

<sup>8</sup> *Loc cit.*

## TEBAÍNA

Un componente menor del opio, la tebaína, es el principal alcaloide encontrado en otra especie de amapola, la *Papaver bracteatum*, que ha sido cultivada experimentalmente en los Estados Unidos, así como en otras partes del mundo. Aunque su composición química es similar a la codeína y a la morfina, sus efectos son estimulantes más que depresores. La tebaína se usa como base para obtener una variedad importante de compuestos, entre los que se encuentran la codeína, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, nalbufina, naloxona, etc.

## PAPAVERINA

Fue obtenida por Merck en 1848 del opio; existe en este en una concentración aproximada del 1 %. Es inodora y tiene un débil sabor amargo. Se administra tanto por vía oral como parenteral. La principal acción de la papaverina, la antiespasmódica, tiene lugar sobre el músculo liso en contractura, también aumenta la circulación coronaria, y deprime al mismo



tiempo la conductibilidad del miocardio, disminuyendo la incidencia de las contracciones prematuras ventriculares. No produce hábito y puede emplearse en forma repetida.

## NOSCAPINA

"Llamada comúnmente narcotina, existe en el opio como base libre (1.3 a 10 %). No posee propiedades narcóticas, y por eso a veces se la llamó anarcotina. Con el objeto de evitar equivocaciones y confusiones, en la literatura farmacéutica se utiliza el nombre noscapina, quedando el de narcotina como la designación química común de este alcaloide".<sup>9</sup> No produce adicción y tiene poca acción analgésica, pero se pretende que suprime la tos. La dosis es de 15 a 30 mg vía oral, tres veces al día.

---

<sup>9</sup> Edward Claus, Farmacognosia, p. 278

### 1.3.2.2 NARCÓTICOS SEMISINTÉTICOS

#### HEROÍNA

La heroína al ser sintetizada a partir de la morfina no tuvo mayor uso médico hasta principios del siglo XX. La heroína en forma pura es un polvo blanco con sabor amargo; la droga ilegal puede variar de color, desde el blanco hasta el café oscuro, debido a las impurezas que quedan en el proceso de fabricación, o por la presencia de aditivos tales como colorantes artificiales, cocoa, o azúcar morena. Rara vez es posible adquirir heroína pura en la calle. Una "bolsa" -palabra que describe una dosis de heroína- puede pesar alrededor de 100 mg, conteniendo por regla general 5 % de droga. Para aumentar el volumen del producto que se vende al drogadicto, se agregan disolventes en proporciones que fluctúan desde 9 a 1 hasta 99 a 1. Estos disolventes comúnmente son azúcar, almidón, leche en polvo o quinina.<sup>10</sup>

---

<sup>10</sup> Lawn, *op. cit.*, p. 12

## HIDROMORFONA

Comúnmente vendida con el nombre de Dilaudid, la hidromorfona es el segundo narcótico analgésico semisintético conocido. Es generalmente presentado en forma de tabletas para su administración por vía oral y en forma de inyecciones para su administración subcutánea o intravenosa (en caso de emergencia), su acción es más corta y más sedante que la de la morfina, pero su potencia es de dos a ocho veces mayor. Es, por tanto, una droga a la que fácilmente puede uno aficionarse, con gran demanda por parte de los adictos, que generalmente la obtienen con recetas falsas o mediante el robo. Las tabletas, más fuertes que la presentación inyectable, pueden ser disueltas e inyectadas.<sup>11</sup>

## OXICODONA

Este producto se sintetiza de la tebaína. Es parecido a la codeína pero más potente y con mayor capacidad de formar hábito. Tiene efectividad por vía

---

<sup>11</sup> *Loc. cit.*

oral y se expende, combinada con aspirina, para alivio del dolor. Los adictos ingieren la tableta oralmente o la disuelven en agua, filtran las materias insolubles y se administran la parte activa por vía intravenosa.<sup>12</sup>

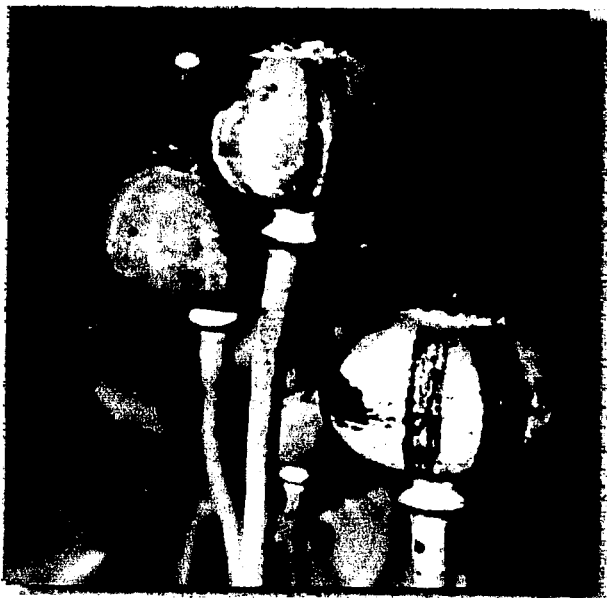
## ETORFINA Y DIPRENORFINA

Estas sustancias se fabrican a partir de la tebaína. La etorfina es mil veces más potente en sus efectos analgésicos, sedantes y depresores respiratorios, que la morfina. Por su gran potencia, representa un serio peligro para uso humano, por la facilidad de ser sobredosificada. El clorhidrato de etorfina es usado por los veterinarios para inmovilizar a grandes animales salvajes. El clorhidrato de diprenorfina actúa como antagonico a los efectos de etorfina.<sup>13</sup>

---

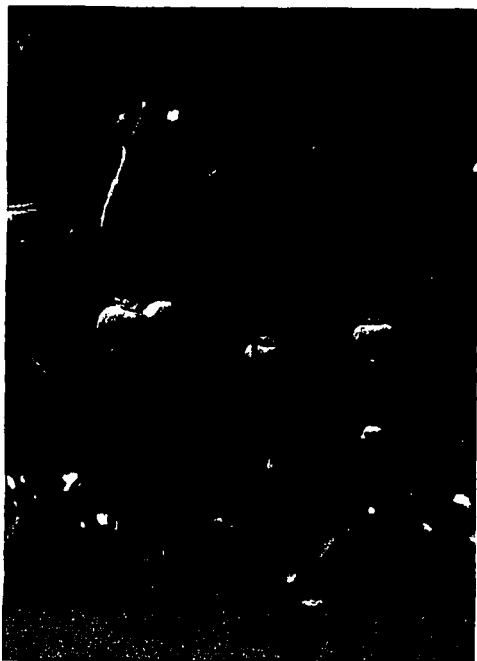
<sup>12</sup> *Loc. cit.*

<sup>13</sup> *Loc. cit.*

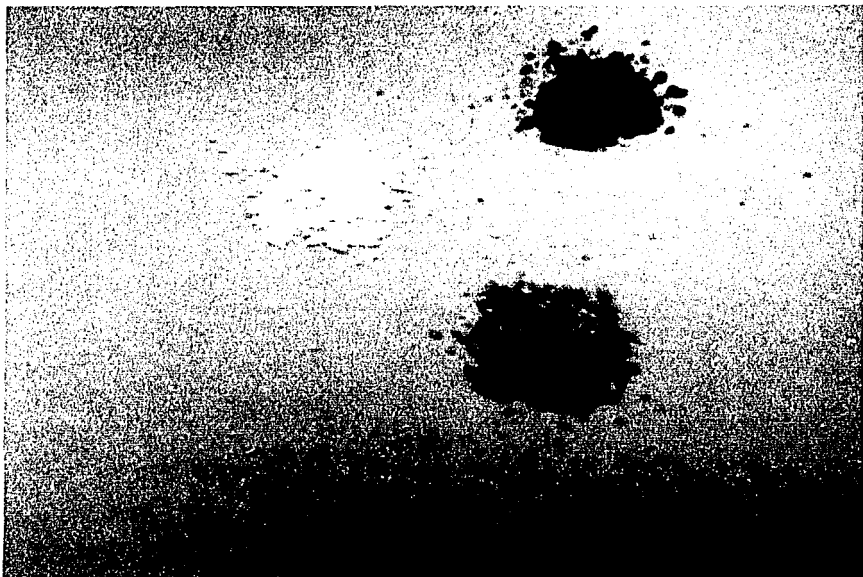


El opio crudo se obtiene haciendo incisiones a la cápsula

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



La Heroína puede presentarse bajo diferentes colores.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ***II. ANFETAMINA Y METANFETAMINA***

### **2.1 ABSORCIÓN**

Los anfetamínicos se absorben con facilidad y en cantidad suficiente en el tracto gastrointestinal y en los lugares de administración parenteral.

La anfetamina es más frecuentemente tomada oral e intranasalmente (inhalando) como sal de sulfato o de fosfato en dosis que van de 5-15 mg en usuarios ocasionales a 100-2,000 mg por día en usuarios habituales. La metanfetamina, se presenta en forma de polvo, tabletas y cápsulas; puede ser tragada, inyectada, fumada o inhalada por la nariz.

Quienes se inyectan la droga por vía intravenosa pueden disolver las tabletas para uso oral o utilizar metanfetamina cristalizada preparada en laboratorios ilícitos.



Después de una inyección intravenosa, puede asumirse que 100 % de la dosis está en la circulación sistémica. La sangre sirve como un medio de transporte y así se distribuye la droga. Después de la administración oral de las anfetaminas, son bien absorbidas y se distribuyen a lo largo del cuerpo en los tejidos y órganos.

Las inyecciones intramusculares también permiten distribución por sangre, pero esto depende de la proporción de perfusión del músculo en el que la droga se inyecta. Por consiguiente, el flujo de sangre es un parámetro importante en el proceso de absorción de la droga del tejido, del tracto gastrointestinal o músculo.

A pesar de la publicidad otorgada a fumar la metanfetamina, la mayoría de los usuarios prefiere todavía inyectarla en forma intravenosa o ingerirla oralmente. Hay pocos datos con respecto a los niveles en la sangre que son el resultado de las diferentes rutas de administración. En un estudio realizado por Lebish administrando dosis de 10-mg por vía oral produce niveles de 30 ng/ml después de una hora, mientras un segundo estudio por Driscoll en 10 sujetos administrando 12.5 mg se encontraron niveles máximos de

concentración de 20 ng/ml a dos horas y disminuyen a 10 ng/ml en 24 horas. Estudios similares en anfetamina produjeron resultados comparables, por lo menos en términos de los niveles en sangre resultantes. Los problemas con estas observaciones son que se hicieron en usuarios relativamente no adictos. La tolerancia a las anfetaminas se desarrolla rápidamente: adictos intravenosos pueden inyectar varios gramos en un día. En un estudio realizado por Ånggard administrando 160-200 mg de anfetamina intravenosamente se produjeron en una hora una concentración en plasma de  $269 \pm$  ng/ml. Las medidas en adictos de metanfetamina con señales obvias de toxicidad han rendido resultados comparables. En otro estudio de Lebish de 7 pacientes con evidencia de toxicidad de la anfetamina, los niveles en sangre fueron de 105-560 ng/ml.<sup>14</sup>

Durante las fases iniciales del uso intravenoso, tres a cuatro dosis de 20 a 40 mg de anfetamina suelen ser suficientes. Además de euforia, el consumidor experimenta la sensación de un gran aumento de fuerza física y de capacidad mental y siente poca necesidad de dormir y comer. El adicto a anfetamina usa la droga a pesar de los efectos tóxicos. A veces se la inyectan

---

<sup>14</sup> Steven Karch, The Pathology of Drug Abuse, p. 171

cada dos a tres horas aproximadamente por periodos de varios días, durante los cuales comen poco y permanecen despiertos. Estos episodios o "corridas" acaban por lo regular cuando el adicto no dispone de la droga o está demasiado desorganizado o paranoide para continuar. La supresión es seguida a las pocas horas de un sueño profundo que suele durar de 12 a 18 horas y aún más si la "corrida" ha sido excepcionalmente larga. Al despertar siente un hambre extrema y está aletargado. Algunos están deprimidos y muchas de las ideas paranoides desaparecen. El letargo persiste a veces durante muchos días y desaparece cuando se reanuda el consumo de la droga y empieza un nuevo ciclo. Se ha referido que durante una "corrida" algunos adictos llegan a usar hasta un gramo de metanfetamina por vía intravenosa cada dos a tres horas.<sup>15</sup>

Los consumidores crónicos de la droga han comunicado haberse inyectado hasta 15 g de anfetamina en 24 horas sin que se produjera enfermedad aguda. No obstante, en los neófitos, la inyección rápida de 120 mg puede ser mortal, aunque algunos individuos han sobrevivido a 400-500 mg.

---

<sup>15</sup> Goodman, *op. cit.*, p. 531

## 2.2 DISTRIBUCIÓN

La distribución en tejido de anfetamina, su metabolismo, y sus acciones farmacológicas están interrelacionados. La conversión de anfetamina a metabolitos farmacológicamente activos como 4-hidroxianfetamina y 4-hidroxinorefedrina es, en parte, responsable para su única distribución en tejido. Axelrod encontró que la anfetamina esta presente en esencialmente todos los tejidos, su concentración más alta está en pulmón, hígado, cerebro, bazo, y riñón. La presencia de concentraciones grandes de anfetamina en pulmón se esperaría desde que es una amina y, en general, los compuestos básicos tienden a localizarse en este sitio.

Las concentraciones de anfetamina son similares en plasma y en el fluido cerebro-espinal y muestran que la anfetamina puede cruzar la barrera hematoencefálica rápidamente (un hallazgo que es apoyado por el marcado e inmediato ataque de efectos del SNC producidos después de la administración intravenosa de anfetamina). Esto es probado por el nivel alto de anfetamina presente en tejido del cerebro después de su administración sistémica.

Thoenen, reveló que 4-hidroxinorefedrina formada después de la administración de anfetamina se almacena en las terminaciones del nervio simpático, específicamente en el corazón y bazo y puede liberarse de éstos sitios de almacenamiento con la estimulación de dichos nervios. La 4-hidroxinorefedrina se produce en las terminaciones de estos nervios porque la enzima dopamina- $\beta$ -hidroxilasa se localiza allí. De este modo, la  $\beta$ -Hidroxilación de anfetamina es un requisito previo para el almacenamiento de 4-hidroxinorefedrina en las terminaciones del nervio simpático.<sup>16</sup>

La anfetamina es una droga básica (pKa 9.93) con una solubilidad lípida relativamente alta y un volumen grande de distribución (5 l/kg). Siguiendo la dosis oral de 2.5-15 mg de anfetamina, la máxima concentración en sangre en niveles de 30-170  $\mu$ g/ml se alcanza en 2 horas.<sup>17</sup>

La anfetamina parece concentrarse en la leche materna. Las medidas hechas en madres a 10 y 42 días después del alumbramiento demostraron que

---

<sup>16</sup> Louis Lemberger, Psychologic Disposition of Drug of Abuse, p 52.

<sup>17</sup> PNUFID, Recommended Methods for the Detection and Assay of Heroin, Cannabinoids, Cocaine, Amphetamine, Methamphetamine and Ring-Substituted Amphetamine Derivatives in Biological Specimens, p. 59

concentraciones de anfetamina eran muy más altas en la leche materna que en su plasma.

Hay datos insignificantes en la disposición de anfetaminas en el feto, aunque hay un modelo experimental de Burchfield. En ovejas embarazadas (125 días de gestación es el equivalente a 34 semanas de embarazo humano), la metanfetamina ha mostrado que rápidamente cruza la placenta y aparece en tejidos fetales 2.5 minutos después de la inyección intravenosa en la madre. La vida-media de metanfetamina en ovejas administrando 1.2 mg/kg es de 39 minutos. La concentración máxima en la oveja era 10.2 mg/l y 7.2 mg/l en el feto. La vida-media fetal para la metanfetamina era considerablemente más larga que en la madre. Dos horas después de la inyección, los niveles eran realmente más altos en el feto que en la oveja. En este mismo estudio, niveles de tejido medidos a 2 horas estaban, en cada caso, más alto que los niveles de sangre. Las concentraciones más altas, ambos en oveja y feto, se encontraron en el intestino y pulmones, mientras las concentraciones más bajas se encontraron en el cerebro y corazón.<sup>18</sup>

---

<sup>18</sup> Karch, *op. cit.*, p. 174

Los resultados de estudios en humanos son consistentes con el modelo experimental. En un caso de abuso crónico de anfetamina de una mujer de 24 años alumbró un prematuro, bajo Apgar, 1.119 kg, niño que expiró en 4 horas. Los hallazgos de la autopsia eran consistentes con anoxia intrauterina. Los niveles de metanfetamina y anfetamina eran bastante bajos (0.246  $\mu\text{g/g}$  a 0.857  $\mu\text{g/g}$  y, 0.030  $\mu\text{g/g}$  a 0.120  $\mu\text{g/g}$ ). La concentración de metanfetamina era más alta en los pulmones y más baja en el hígado. La concentración en pulmones era casi tres veces que en la sangre. En otro caso, una madre abusando de anfetamina que había estado usando la droga intravenosa unas pocas horas antes del parto, dio a luz a gemelos que murieron 1 a 2 horas después del nacimiento. Los niveles más altos estaban en el riñón e hígado y los niveles más bajos eran en sangre y cerebro. Los niveles de metanfetamina fueron de 4.53 mg/kg a 11.0 mg/kg. Los niveles de la anfetamina estaban menos del 15 % de los niveles de metanfetamina y van de 0.18 mg/kg a 1.40 mg/kg. Disminuciones en peso del nacimiento, la longitud, circunferencia de la cabeza y edad gestacional son descritas como consecuencias del abuso maternal de anfetamina. Los niveles en tejido medidos en muertes del adulto están sumamente limitados.<sup>19</sup>

---

<sup>19</sup> *Loc. cit.*

Niveles de metanfetamina en casos fatales están en rangos de menos de 1 mg/l a más de 14 mg/l con niveles asociados de anfetamina que normalmente están menos de uno décimo más alto.



## 2.3 BIOTRANSFORMACIÓN

La anfetamina se convierte a 4-hidroxianfetamina por hidroxilación aromática y es desaminada para dar fenilacetona, diversamente excretada como un conjugado, benzil metil cabinol, y el ácido benzoico conjugado con glicina o ácido glucurónico. Puede ser  $\beta$ -hidroxilada a norefedrina y 4-hidroxinorefedrina y puede convertirse a su N-acetil y N-glucurónido conjugados. La metanfetamina es N-desmetilada a la anfetamina, metabolizada como anteriormente, y puede ser directamente hidroxilada del anillo para dar 4-hidroximetanfetamina. Sin embargo, ni metanfetamina ni 4-hidroximetanfetamina pueden ser  $\beta$ -hidroxiladas, y esta reacción parece ser restringida a aminas primarias.

Las variaciones de la especie en el metabolismo de anfetamina y metanfetamina son similares. En la mayoría de las especies, la reacción mayor es la desaminación, el producto principal es ácido benzoico y sus conjugados.

En el hombre, la magnitud de la hidroxilación del anillo es mayor para la metanfetamina que para la anfetamina. Hay diferencias mayores entre la anfetamina y metanfetamina con respecto a la  $\beta$ -hidroxilación. En ambos casos, esto da lugar al norefedrina y a 4-hidroxinorefedrina.

La N-desmetilación de metanfetamina es una ruta mayor en todas las especies, reteniendo los metabolitos el grupo N-metilo que suma unos 20 a 40 % de la dosis. Las N-conjugaciones son reacciones menores considerándose para menos de 5 % de la dosis.

## 2.3.1 RUTAS DEL METABOLISMO

### HIDROXILACIÓN AROMÁTICA

La hidroxilación de anfetamina en el anillo aromático se restringe al parecer en la posición 4. Ninguna evidencia se ha obtenido para 2' - o 3' - hidroxilación. Las aminas fenólicas producidas se excretan como tal y después de la conjugación en el caso del hombre.

### HIDROXILACIÓN ALIFÁTICA ( $\beta$ -HIDROXILACIÓN)

Además de su biotransformación por enzimas microsomales en el hígado, las anfetaminas son metabolizadas por la enzima dopamina- $\beta$ -hidroxilasa. En el hombre, la 4-hidroxianfetamina es un sustrato para esta enzima y es hidroxilada en la posición  $\beta$  para formar 4-hidroxinorefedrina.

La  $\beta$ -Hidroxilación es una reacción restringida para aminas primarias. Así, los únicos metabolitos  $\beta$ -hidroxilados encontrados después de la administración de anfetamina son norefedrina y 4-hidroxinorefedrina.

La metanfetamina, es un derivado de anfetamina de alto abuso, también es un sustrato para la dopamina- $\beta$ -hidroxilasa y para la hidroxilasa aromática microsomal la cual forma los p-hidroxilados de anfetamina.

"Caldwell demostró que el hombre produce 5 a 10 veces más 4-hidroxinorefedrina después de la administración de metanfetamina que después de la administración de anfetamina. No es conocido si este aumento de la formación de 4-hidroxinorefedrina se relaciona al potencial aumentado para el abuso de metanfetamina comparado al de la anfetamina".<sup>20</sup>

La  $\beta$ -Hidroxilación, aunque cuantitativamente menor, es de interés considerable, ya que ocurre en los nervios simpáticos terminales y los productos tienen acciones farmacológicas importantes.

---

<sup>20</sup> Lemberger, *op. cit.*, p. 44

## DESAMINACIÓN Y DESMETILACIÓN

Para la mayoría de las anfetaminas en la mayoría de las especies, las rutas metabólicas más importantes son aquellas que involucran la oxidación del nitrógeno y sus átomos  $\alpha$ -carbono. Aunque la desaminación y desmetilación podrían considerarse convencionalmente como dos rutas metabólicas distintas, se ha enfatizado que ellas son el mismo proceso visto por lados opuestos de la molécula. Así, ambas reacciones producen la formación de una amina primaria y una nueva función carbonil.

### N-DESMETILACIÓN

Muchas anfetaminas llevan uno o dos grupos alquil o arilalquil en el átomo de nitrógeno, y éstos sufren N-desmetilación. Éste es un proceso que requiere oxígeno molecular y  $\text{NADPH}_2$  y es realizado por la oxidasa microsomal de función mixta, sistema que da el aldehído correspondiente y la amina primaria en cantidades iguales.

La proporción y magnitud de N-desmetilación es gobernada por el tipo de sustituyente que está alejado, la estereoquímica de la anfetamina, y las especies. Esta acción se ha estudiado extensivamente en el hombre, donde la proporción de N-desmetilación aumenta con el tamaño del grupo de N-alquil en la serie metil; etil; n-propil; isopropil.

## DESAMINACIÓN

Las anfetaminas pueden sufrir desaminación en el cuerpo que puede producir la excreción de la acetona correspondiente, alcohol secundario, o ácido benzoico, generalmente como un conjugado. En todos los casos, el producto de la excreción mayor de la desaminación es el ácido benzoico, la acetona y alcohol que sólo se excreta raramente.

Después de la administración de anfetamina, la fenilacetona se excreta en orina sólo en una pequeña cantidad, se convirtió a 1-fenilpropan-2-ol que se oxidó ácido benzoico. Además, pequeñas cantidades de 1-fenilpropan-2-ol se conjugan con ácido glucurónico.

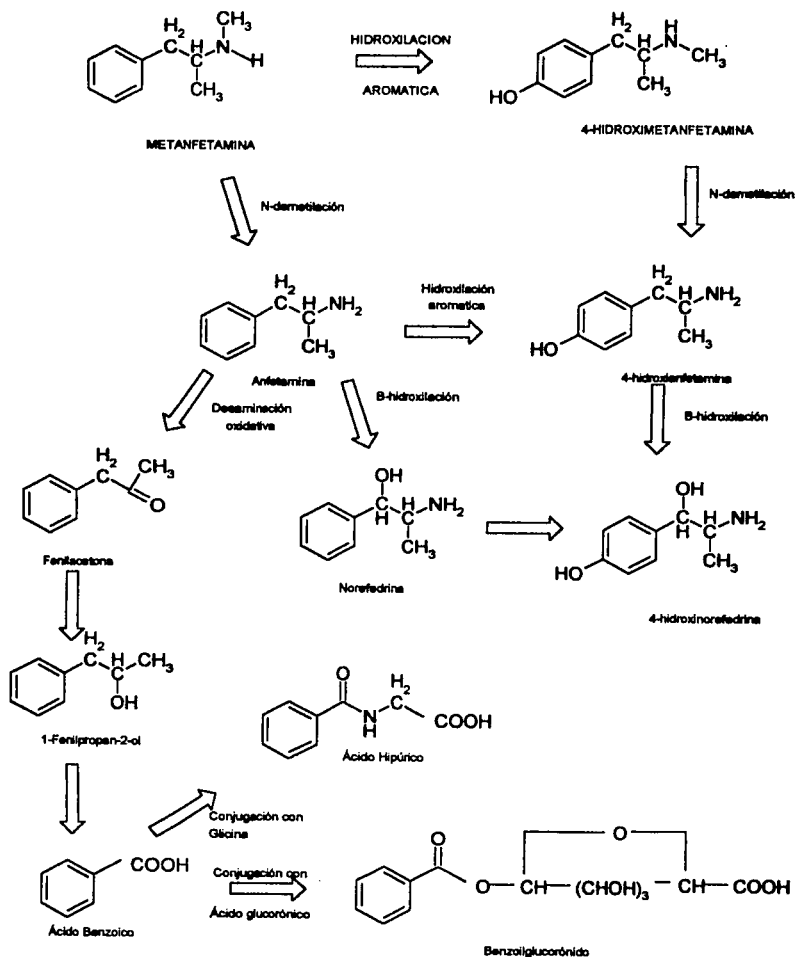
Dos rutas contribuyen a la formación de acetona de la anfetamina correspondiente, siendo oxidación al  $\alpha$ -carbono y N-oxidación. La hidroxilación al  $\alpha$ -carbono produce una inestable  $\alpha$ -carbinolamina que se rompe para dar la acetona y amoníaco.

La ruta por la que la N-oxidación contribuye a la desaminación es todavía no totalmente comprendida, pero parece involucrar una N-hidroxilación inicial, produciendo 4-hidroxianfetamina que a su vez se oxida al nitrocompuesto correspondiente. Este nitrocompuesto se convierte entonces a acetona por un proceso oxidativo que involucra un paso hidrolítico. El trabajo de Cho<sup>21</sup> y colegas ha mostrado que la mayoría de la acetona producida por la anfetamina se produce por  $\alpha$ -hidroxilación y que la hidroxilamina no se convierte extensivamente a este metabolito.

---

<sup>21</sup> John Caldwell, Amphetamines and Related Stimulants: Chemical Biological, Clinical, and Sociological Aspects. p. 32

# BIOTRANSFORMACIÓN DE AMFETAMINA Y METANFETAMINA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 2.4 ELIMINACIÓN

La anfetamina y metanfetamina empiezan a aparecer en la orina dentro de 20 minutos después de la administración. La anfetamina se elimina como droga inalterada, típicamente 26 % de la dosis, y como desaminada (fenilacetona 1 %, ácido benzoico 24 % y ácido hipúrico 16 %) y metabolitos hidroxilados, (4-hidroxianfetamina 3 %, norefedrina 2 % y 4-hidroxinorefedrina 2 %). La proporción de excreción y el fragmento de la dosis eliminada como droga inalterada varía según el pH de la orina. En orina alcalina aproximadamente se eliminan 45 % de la dosis en 24 horas, 2 % de la dosis como droga inalterada, mientras en orina ácida, arriba del 78 % de la dosis puede eliminarse en 24 horas, 68 % como droga inalterada.<sup>22</sup>

La vida-media de eliminación en plasma de anfetamina esta en un rango de 8 a 12 horas. La metanfetamina tiene una vida-media larga, casi de 12 horas.

Se elimina 80 % del ácido benzoico formado in vivo de la anfetamina principalmente como ácido hipúrico, un conjugado de ácido benzoico con el

---

<sup>22</sup> PNUFID, *Loc. cit.*

aminoácido, la glicina. El ácido hipúrico normalmente se elimina en orina de mamíferos porque es el producto final del metabolismo del ácido benzoico formado. El 20 % restante de ácido benzoico se elimina como ácido glucurónico conjugado (benzoilglucurónido). Davis demostró un incremento en la eliminación urinaria total de ácido hipúrico (el metabolito mayor de anfetamina en el hombre) en una orina alcalina como opuesto a una orina ácida.<sup>23</sup>

Por un periodo de varios días, la metanfetamina se elimina como droga inalterada un 44 % y como su mayor metabolito la anfetamina de 6-20 % y 4-hidroxianfetamina 10 %, también se elimina norefedrina y 4-hidroxinorefedrina. Como con la anfetamina, la orina ácida aumenta en ambos la proporción de excreción y el porcentaje de droga inalterada eliminada. Si la orina es ácida, la cantidad puede aumentar a más de 75 % y cuando la orina es extremadamente alcalina la cantidad eliminada inalterada puede caer tan bajo como 2 %.

Como se indicó, la proporción de la excreción renal es influenciada fuertemente por el pH de la orina y por el flujo de la misma. Deben

---

<sup>23</sup> Lemberger, *op. cit.*, p. 41

considerarse estas dos determinantes en el proceso de eliminación cuando la proporción de la excreción renal se usa para la evaluación de droga y para el control del uso y abuso de la anfetamina. Algunas instituciones sociales para el tratamiento de adictos a la droga a veces emplean mal la concentración de orina de la droga abusada como evidencia que la droga todavía está tomándose. Cabe señalar que es la proporción de la excreción renal que es significativa y no la concentración en la orina. El pKa y solubilidad lípida determinan la proporción de la excreción renal de la anfetamina. Como el pKa de la anfetamina es de 9.93, el porcentaje de droga no ionizada aumenta en la orina alcalina y esta es fácilmente reabsorbida por los túbulos renales. Tiene que enfatizarse que la orina humana tiene que hacerse ácida o alcalina en el cuerpo por ingestión de bicarbonato de sodio o cloruro del amonio y no por la acidificación de la orina fuera del cuerpo por la adición de ácido mineral.

Además de la eliminación en orina y bilis, la anfetamina se elimina también a una magnitud pequeña en la saliva; la concentración de la droga en saliva es paralela a la concentración en la sangre. Estudios por Vree<sup>24</sup> han mostrado que después de la administración de dimetilamfetamina en el hombre,

---

<sup>24</sup> Lemberger, *op. cit.*, p. 57

**este compuesto y metabolitos de metanfetamina se excretan en el sudor. Así, se propone que el sudor puede usarse como fluido biológico en la detección de drogas para los propósitos forenses.**

### ***III. MARIHUANA***

#### **3.1 ABSORCIÓN**

Por lo general, la marihuana se administra fumada en cigarrillos o pipa, sola o en combinación con el tabaco. También puede ser ingerida oralmente, pero es tres veces más potente cuando se la fuma. En ocasiones se hace acompañar de otras drogas como por ejemplo la cocaína y el aceite de marihuana rociados en el cigarro, el alcohol o pastillas tóxicas como las anfetaminas.

Esta droga también se puede administrar mezclada con alimentos derivados de la harina, como por ejemplo pasteles, galletas y panes, e incluso en bebidas como el té, el café, etc.

La marihuana contiene más de 420 componentes químicos que al fumarla aumentan a más de 3000, estas sustancias químicas se llaman cannabinoides y son biológicamente activos, uno de ellos es el "Delta-9-Tetrahidrocannabinol".

Cada cigarrillo casero contiene entre 0.7 y 1.0 g de cannabis, según su origen y variarán de forma y tamaño. El adicto a la marihuana suele fumar en promedio unos cinco cigarrillos diarios, que contiene cada uno entre 4-40 mg de THC.

El compuesto  $\Delta^9$ -THC, es absorbido rápida y eficazmente por inhalación o desde el sistema gastrointestinal. Se estima que al fumar se absorbe 15 a 50 % del THC que contiene el preparado y se pierde parte de este por pirólisis de los ácidos THC.

La disponibilidad sistémica de  $\Delta^9$ -THC producida al fumar un cigarrillo de marihuana varía entre un 2-50 %, según la técnica utilizada por el fumador, así, un cigarrillo de 1 g que contiene 2 % de  $\Delta^9$ -THC podría aportar entre 0.4-10 mg de la droga a la circulación. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 7 a 10 minutos y se obtienen efectos subjetivos máximos en 20 a 30 minutos, la concentración de THC en plasma decrece más del 90 % en un lapso de 1 hora a partir de haberlo fumado, aún así los signos de síntomas de la intoxicación pueden observarse durante 2 a 3 horas.<sup>25</sup>

---

<sup>25</sup> Goodman, *op. cit.*, p. 541

La absorción por parte de los pulmones y el transporte al cerebro se realiza rápidamente: 14 segundos después de la inhalación, lo que probablemente actúe como refuerzo para escoger como vía de administración fumar la marihuana en lugar de ingerirla o aún, inyectársela.

En ciertas circunstancias, la inhalación pasiva del humo puede producir una absorción suficiente de cannabinoides como para ocasionar respuestas positivas de pruebas de sensibilidad para metabolitos urinarios.

La biodisponibilidad de la forma vía oral es de un 6 %, el comienzo de las acciones suelen producirse alrededor de 30 a 60 minutos después de la administración oral y se necesitan de 1 a 3 horas para que se presenten totalmente; las concentraciones plasmáticas máximas de  $\Delta^9$ -THC ocurren dentro de aproximadamente 1 hora después de la ingestión.<sup>26</sup>

En la inyección de THC el 20 % de sus metabolitos permanecen en la sangre y la eliminación completa de una única dosis puede tomar 30 días.

---

<sup>26</sup> *Loc. cit.*

Cuando el THC se inhala, la dosis efectiva media en el hombre es de 3-3.5 mg, cuando el tóxico es ingerido la dosis capaz de producir intoxicación varía entre 8.4-33 mg. No existe dosis letal en el hombre, se estima cerca de 30 mg/kg de peso de  $\Delta^9$ -THC por vía intravenosa, es decir cerca de 2 g para una persona de 70 kg de peso.

"Isbell, comparó efectos de  $\Delta^9$ -THC en el hombre después de administrar la droga por las rutas pulmonares y oral. Estimó que la potencia de  $\Delta^9$ -THC es 2.6 a 3 veces mayor después de fumarlo que después de la ingestión oral y sugirió que la explicación pudiera ser que se da una absorción más eficaz. De hecho, se encontraron que los niveles en plasma de radioactividad iniciales son mayores después de fumar cigarrillos de marihuana que contienen  $^{14}\text{C}$  -  $\Delta^9$ -THC que después de la administración oral de cantidades equivalentes de  $^{14}\text{C}$  -  $\Delta^9$ -THC".<sup>27</sup>

---

<sup>27</sup> Lemberger, *op. cit.*, p. 273



## 3.2 DISTRIBUCIÓN

El THC abandona rápidamente la sangre, no sólo debido a que es metabolizado sino porque pasa a los tejidos. Su complicado comportamiento farmacocinético dificulta la comprensión de sus propiedades farmacológicas, como son su ingreso a diferentes zonas del organismo, sus múltiples metabolitos, la formación de metabolitos activos y la tendencia de sus metabolitos de ligarse estrechamente a las proteínas de la sangre y de permanecer durante períodos prolongados en los tejidos adiposos. El THC es una sustancia lipofílica, insoluble en agua por lo que sus metabolitos activos son rápidamente incorporados a tejidos ricos en lípidos, como el cerebro, también se almacena en hígado y pulmones. En los adictos crónicos, el THC puede acumularse en los tejidos adiposos más rápidamente de lo que puede eliminarse.

En el hombre, Lemberger investigó las concentraciones en plasma administrando intravenosamente  $^{14}\text{C}$  -  $\Delta^9$ -THC. En voluntarios en donde no existía ninguna exposición anterior a la marihuana el  $\Delta^9$ -THC desapareció rápidamente del plasma durante las primeras horas; después de esto, las

concentraciones de  $\Delta^9$ -THC disminuyeron más lento (vida-media de 56 horas). Es probable que la fase rápida inicial es debida a la distribución de  $\Delta^9$ -THC del compartimiento intravascular al compartimiento del tejido, así como al metabolismo del compuesto. La radioactividad total y radioactividad éter-extractable (conteniendo metabolitos) también mostró una disminución de las concentraciones en plasma. Cuando este estudio se repitió en fumadores crónicos de marihuana (es decir, sujetos que fumaron marihuana diariamente por lo menos 1 año antes al experimento), también se presentó una disminución de las concentraciones en plasma. Sin embargo, la vida-media de la droga era sólo 27 horas. No había ninguna diferencia en el grupo en los volúmenes aparentes de distribución de  $\Delta^9$ -THC. Ambos grupos de sujetos parecían ser similar en todo los aspectos, salvo el hecho que un grupo fumó marihuana crónicamente. Aparece que un constituyente del cigarro de la marihuana (tal como el mismo  $\Delta^9$ -THC, otro cannabinoide, o un hidrocarburo policíclico absorbidos durante el proceso de fumado) puede inducir enzimas que catalicen la desaparición de  $\Delta^9$ -THC. En el hombre,  $\Delta^9$ -THC desaparece semejantemente del plasma después de la inhalación y después de la administración intravenosa.

El  $\Delta^9$ -THC y sus metabolitos eran perceptibles en plasma humano durante por lo menos 3 días.<sup>28</sup>

"En fumadores crónicos de marihuana, hay evidencia indirecta que después de la administración oral o inhalación, metabolitos de  $\Delta^9$ -THC son responsables para su actividad. La administración oral de  $\Delta^9$ -THC a una dosis activa (20 a 30 mg), junto con un compuesto  $^{14}\text{C}$  - marcado, hace posible la correlación de niveles en plasma de  $\Delta^9$ -THC con sus efectos farmacológicos. Los niveles en plasma de  $\Delta^9$ -THC eran relativamente bajos comparados con la cantidad presente de sus productos metabólicos en el plasma al tiempo del máximo efecto psicológico. La cantidad de  $\Delta^9$ -THC inalterado en plasma era de la misma magnitud como la encontrada inicialmente después de una dosis intravenosa de 0.5 mg de  $\Delta^9$ -THC. Cuando semejante dosis intravenosa fue administrada, los efectos farmacológicos observados eran mínimos comparados a la vía oral, aunque los niveles de  $\Delta^9$ -THC inalterado en plasma eran similares. Esto sería consistente con la hipótesis que un metabolito de  $\Delta^9$ -THC es en parte responsable para su actividad farmacológica. Después de la inhalación de  $^{14}\text{C}$  -  $\Delta^9$ -THC, concentraciones de  $\Delta^9$ -THC inalterado son inicialmente altos,

---

<sup>28</sup> *Ibid*, p. 278

pero los niveles en plasma de metabolitos muestran una correlación temporal con los efectos psicológicos".<sup>29</sup>

Aunque los niveles en plasma de 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC después de la administración de  $\Delta^9$ -THC son relativamente bajos a otros metabolitos, los niveles en plasma no necesariamente reflejan los niveles de la droga en cerebro. Niveles de 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC en sangre son aproximadamente un octavo los niveles en cerebro, considerando que los niveles en sangre de  $\Delta^9$ -THC son más altos que aquellos en cerebro. Ryrfeldt también informó una tendencia mayor para los 11-hidroxi metabolitos de  $\Delta^9$ -THC para distribuirse en el cerebro y otros tejidos. Estudios por Lemberger y colaboradores proporcionan una evidencia directa que 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC puede jugar un papel importante en las acciones de  $\Delta^9$ -THC en el hombre. Después de la administración intravenosa de 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC (1 mg de dosis total) o  $\Delta^9$ -THC, ellos encontraron un marcado aumento en los síntomas subjetivos, un pronunciado efecto psicológico alto y marcada taquicardia. Los efectos de 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC eran rápidos en ataque y de intensidad mayor que después de la misma dosis de  $\Delta^9$ -THC. Sus hallazgos que el destino metabólico de

---

<sup>29</sup> *Ibid*, p. 295

11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC era cuantitativa y cualitativamente similar al visto después de la administración de  $\Delta^9$ -THC sugieren que después de la administración de marihuana o hashish, el  $\Delta^9$ -THC rápidamente se convierte en el hombre a 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC que es en parte responsable del efecto psicofarmacológico. Hollister, usando un método similar de administración, también estudió la actividad de 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC en el hombre y encontró que es más potente que  $\Delta^9$ -THC.<sup>30</sup>

El THC y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria. Algunos estudios científicos indican que los bebés de madres que fuman marihuana nacen pesando y midiendo menos, y las dimensiones de sus cabezas son menores que los bebés de madres que no usan la droga. Los bebés más pequeños tienen mayor tendencia a sufrir problemas de salud. También existen estudios que indican que los niños de madres que fuman marihuana tienen problemas del sistema nervioso.

Los investigadores aún no saben si los problemas causados por la marihuana en los bebés pudieran continuar a medida que ellos crecen.

---

<sup>31</sup> *Ibid*, p. 296

**Investigaciones preliminares muestran que niños de madres que usaron marihuana regularmente durante el embarazo pueden tener problemas de concentración.**

**También se ha encontrado que el uso de marihuana por parte de la madre durante el primer mes de lactancia puede impedir el desarrollo motor (control del movimiento de los músculos) del bebé.**

### 3.3 BIOTRANSFORMACIÓN

Cuando se fuma, el metabolismo inicial ocurre en el pulmón, considerando que este tiene lugar en el hígado cuando la marihuana se administra oralmente. Al ingresar al organismo los tetrahidrocannabinoides se transforman en compuestos hidroxilados activos. Se metabolizan por las enzimas hepáticas en 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC que también es psicoactivo y en 11-nor- $\Delta^9$ -THC-9-ácido carboxílico (THC-COOH) que es conjugado con ácido glucurónico en una extensión variable. Y en otros productos (20 o más) que son desde el punto de vista farmacológico inactivos.

La 11-Hidroxilación parece ser una ruta importante del metabolismo para  $\Delta^9$ -THC in vivo. En el hombre, se forma 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC rápidamente apareciendo en plasma dentro de 10 minutos después de la administración intravenosa de  $\Delta^9$ -THC.

El 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC es en realidad más activo que el compuesto precursor. Sin embargo, no es tan abundante como para suponer que tiene la

mayor actividad aun cuando, su elevada liposolubilidad permite una intensa distribución en los compartimientos lípidos del organismo.

El cannabidiol, otro compuesto natural pero inactivo, modifica los efectos de los componentes activos sobre el pulso y la percepción del tiempo, disminuyendo el estado de euforia producido por el THC. El cannabidiol afecta la distribución de  $\Delta^9$ -THC, causando ser localizado en mayor cantidad en el tejido pulmonar.

Manno, usando una máquina de fumado, analizó los constituyentes del humo de la marihuana y calculó que si cada inhalación de humo se retuviera en los alvéolos y árbol bronquial durante 30 segundos, alrededor de la mitad de  $\Delta^9$ -THC originalmente presente en el cigarro se absorbería. Ellos encontraron menos de 0.1 % de cannabinoides en la colilla (o "batacha" llamado por fumadores de la marihuana experimentados). Mikes y Weser en un estudio, se encontraron colillas de cigarro conteniendo alrededor de 22 % de los  $\Delta^9$ -THC agregados originalmente después de la terminación del proceso de fumar. Truitt y colaboradores también han informado resultados similares y han concluido que aproximadamente 30 % de la dosis total de  $\Delta^9$ -THC es liberado al



fumador sólo cuando la colilla es completamente consumida. Coutselinis y Miras, usando un plan experimental similar estudiando el efecto del proceso de fumar sobre  $\Delta^9$ -THC, encontraron que el  $\Delta^9$ -THC es más lábil cuando es el único cannabinoide presente. Esto es de interés desde que Galanter notó que un cigarro de marihuana auténtico que contiene una cantidad conocida de  $\Delta^9$ -THC parecía ser más psicoactivo en el hombre que era un cigarro placebo a que cuando una cantidad idéntica de  $\Delta^9$ -THC sintético se había agregado. Una explicación obvia para la actividad aumentada de marihuana cruda cuando se comparó el  $\Delta^9$ -THC sintético es que algún material presente en la marihuana potencia los efectos de  $\Delta^9$ -THC.<sup>31</sup>

Aguere y Leander informaron que se transfieren sólo 14-29 % de los cannabinoides agregados a los cigarros son transferidos al sistema respiratorio vía humo de la corriente principal. Ellos calcularon que el fumador de marihuana experimentado, usa inhalaciones profundas y absorbe en los pulmones más del 80 % de cannabinoides presentes en el humo de la corriente principal.<sup>32</sup>

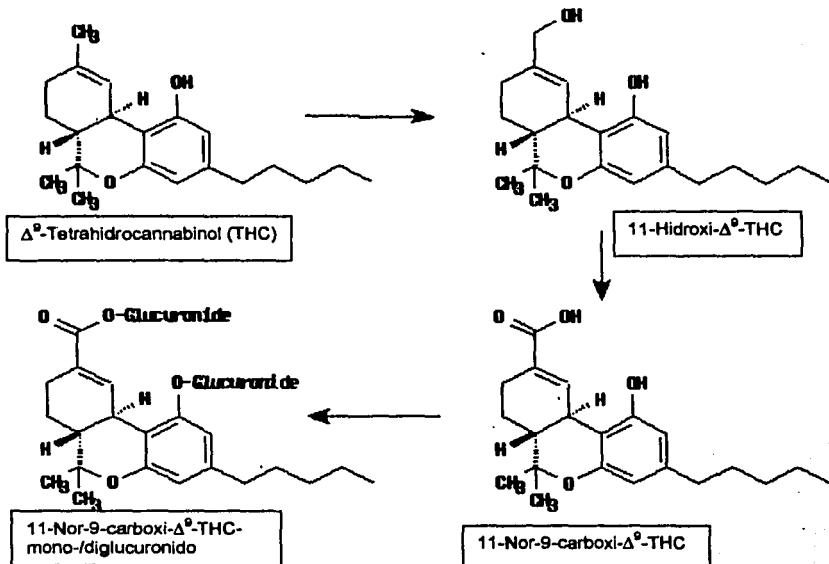
---

<sup>31</sup> *Ibid*, p. 279

<sup>33</sup> *Ibid*, p. 280

En el hombre, los usuarios crónicos de la marihuana parecen metabolizar  $\Delta^9$ -THC más rápidamente que los que no la usan. Si esto es debido a  $\Delta^9$ -THC o algún otro componente del humo de la marihuana que aumenta el metabolismo de  $\Delta^9$ -THC es desconocido. Debe determinarse si un constituyente común de marihuana y humo del tabaco (ejemplo, los hidrocarburos policíclicos) son responsables para la estimulación del metabolismo de  $\Delta^9$ -THC.

## BIOTRANSFORMACIÓN DEL $\Delta^9$ -THC



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.4 ELIMINACIÓN

Setenta y dos horas después de fumar, aproximadamente se elimina 50 % del THC inhalado como metabolitos y el restante 50 % es distribuido a lo largo del cuerpo donde es principalmente absorbido por el tejido graso y se excreta lentamente<sup>33</sup> detectándose metabolitos en la orina hasta 30 días después de su consumo. La excreción fecal comienza dentro de las 72 horas de la exposición.

La eliminación de los metabolitos del THC se realiza a través del excremento en un 80 %, y una pequeña cantidad a través de la orina un 20 %. También se elimina por la bilis. Los metabolitos excretados en la bilis pueden ser reabsorbidos. Menos de 1 % de THC inalterado se recupera en la orina.

El tetrahidrocannabinol (THC) tiene una vida-media de 19-57 horas, en tejidos grasos es de alrededor de 7-15 días.

---

<sup>33</sup> PNUFID, *op. cit.*, p.39

Aunque se han identificado más de 20 metabolitos de THC hasta ahora, la hidroxilación en la posición C-11 y la glucuronidación se considera para los compuestos mayores que aparecen en orina. El metabolito ácido mayor es 11-nor- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol-9-ácido carboxílico (9-carboxi-THC) que se convierte al mono - y el di-glucurónido conjugados y éstas son las formas mayores de metabolitos excretados en orina. Así, la identificación de 9-carboxi-THC en orina es considerada la mejor indicación de consumo anterior de la droga.<sup>34</sup>

THC-COOH se ha encontrado en orina pocos días después de haber fumado cannabis y la determinación de las concentraciones se ve influenciada en gran parte por las dosis y el tiempo del último consumo.

En el hombre, 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC se excreta principalmente en el excremento representando alrededor del 22 %. En la orina, sólo una pequeña cantidad, aproximadamente 3 % está presente como este metabolito.

---

<sup>35</sup> *Loc. cit.*

Aproximadamente 90 % de los compuestos urinarios tienen propiedades ácidas. En contraste con la orina, el excremento humano no contiene ningún compuesto ácido.

El hombre forma 11-carboxi-2'-hidroxi- $\Delta^9$ -THC, además de este metabolito ácido, otros incluyendo 11-carboxi- $\Delta^9$ -THC y un compuesto dicarboxílico (11-carboxi-3'-carboxi- $\Delta^9$ -THC) se han identificado en la orina.<sup>35</sup> Presentes en excremento son compuestos polares no identificados y tal vez ellos son conjugados de metabolitos de  $\Delta^9$ -THC.

"Después de la administración intravenosa de  $^{14}\text{C}$  -  $\Delta^9$ -THC a hombres abstemios de la marihuana, se excretó 67 % de la dosis administrada de radioactividad en 1 semana: 22 % en la orina y 45 % en excremento. En fumadores crónicos de marihuana, se recuperaron 71 % de la dosis total en el excremento, pero comparado con los no adictos, una proporción significativamente mayor de radioactividad se excretó en orina".<sup>36</sup>

---

<sup>35</sup> Lemberger, *op. cit.*, p. 287

<sup>36</sup> *Ibid*, p. 299

Miras y Coutselinis estudiaron la disposición de  $^{14}\text{C}$  -  $\Delta^9$ -THC en fumadores de hashish crónicos (duración de 20-30 años). Después de inhalar 100 mg de  $^{14}\text{C}$  -  $\Delta^9$ -THC, los sujetos excretaron  $\Delta^9$ -THC inalterado y varios metabolitos polares en la bilis. La presencia de  $^{14}\text{C}$  -  $\Delta^9$ -THC en la bilis y su ausencia en excremento indica que en el hombre hay una circulación enterohepática para  $^{14}\text{C}$  -  $\Delta^9$ -THC o que es metabolizado por flora bacteriana.<sup>37</sup>

---

<sup>37</sup> *Loc. cit.*

## **IV. MORFINA Y HEROÍNA**

### **4.1 ABSORCIÓN**

Los alcaloides morfina y heroína son absorbidos fácilmente por el tracto gastrointestinal<sup>38</sup>, pulmones, mucosa nasales, y sitios de inyección intramuscular o subcutánea; pero en forma lenta cuando se administran por vía oral y rectal. La absorción a través de la mucosa rectal es adecuada y unos pocos agentes como la morfina se presentan en forma de supositorios. Cuanto más lipofílicos son los opiáceos más fácilmente son absorbidos por la mucosa nasal o bucal; aquellos con mayor liposolubilidad pueden ser absorbidos por vía subcutánea. La absorción es principalmente determinada por procesos físicos pasivos en lugar de los mecanismos dependientes de energía.

Ahora bien, dichos alcaloides al ser administrados por vía oral pasan primero por el hígado (fenómeno de primer paso) antes de alcanzar la

---

<sup>38</sup> La vía de administración oral en el caso de la heroína no es común en los adictos, prefiriendo la vía intravenosa.



circulación sanguínea, por lo que su potencia es inferior por vía digestiva con respecto a las vías parenterales. Es así que la potencia de la morfina es de alrededor de un sexto por vía oral con respecto a la parenteral.

La morfina es completamente absorbida por el intestino delgado, y la concentración máxima en plasma ocurre después de 30-90 minutos, pero estos niveles resultantes son un décimo más alto después de dar la misma cantidad parenteralmente. Esta biodisponibilidad está significativamente reducida debido al metabolismo del primer paso en el hígado. Por ejemplo, la biodisponibilidad de los preparados orales de morfina es sólo del 25 %. La ruta oral era popular entre "los Comedores de Opio" de los siglos XVII y XVIII, aunque hoy es una ruta impráctica para el adicto.

Los niveles en plasma después de la administración rectal son más altos que después de la administración de morfina oral, pero presentan niveles menores a los encontrados después de la vía parenteral. Cuando 0,6 mg/kg de morfina se administró a mujeres que sufren tratamiento de cáncer, había variación considerable entre los individuos, pero las concentraciones máximas de 31-75 ng/ml se alcanzaron a entre 45 y 120 minutos. La absorción rectal de

morfina es inconstante. Estudios realizados por Westerling Lindahl han mostrado biodisponibilidad rectal para ser en cualquier parte de 12 a 61 %.<sup>39</sup>

"La absorción por la vía subcutánea es casi tan rápida como la vía intravenosa, aunque menor que la inyección intramuscular. Para el caso de esta vía, la acción comienza a los 10 a 15 minutos, llega al máximo a los 60 a 90 minutos y termina a las 4 a 6 horas. En el pasado, la inyección subcutánea (conocida como "piel que hace estallar") disfrutó popularidad considerable entre varios grupos de adictos. Esta práctica, y normalmente las lesiones superficiales asociadas con ella parecen menos común actualmente. Puede ser que "piel que hace estallar" esta siendo reemplazada por fumar".<sup>40</sup>

La heroína y morfina pueden usarse intranasalmente, pero en la práctica no es eficaz porque la absorción intranasal, de morfina por lo menos, es pobre comparada con otros agentes como cocaína. La heroína puede calentarse e inhalar los humos, o puede inhalarse en la nariz, a veces a través de una paja. En Hong Kong, la heroína usada para este propósito se tiñe a menudo de rojo, y

---

<sup>39</sup> Karch, *op. cit.*, p. 255

<sup>40</sup> *Loc. cit.*

cuando los humos suben de la lámina donde se calienta los consumidores pueden imaginarse la forma ondulada de la cola de un dragón y esto explica por qué en la práctica se llama "cazando el dragón".<sup>41</sup> Alternativamente, el extremo encendido de un cigarro puede sumergirse en heroína empolvada y entonces puede fumarse. Para impedir a la heroína caerse del extremo del cigarro, el fumador tiene que sostener su cabeza inclinada al revés. La heroína también puede mezclarse en los volúmenes de un cigarro. Ninguna de estas rutas es particularmente eficaz.

Por las vías parenterales, subcutáneas e intramuscular, la absorción es rápida y completa -no existe el fenómeno del primer paso.- y pueden penetrar en forma adecuada en la médula espinal luego de la administración epidural o intratecal.

La morfina no es suficientemente liposoluble para ser absorbida por la piel sin embargo en cantidades suficientes produce efectos psicológicos. Desde las investigaciones de Anon en 1861, se ha reconocido por más de un siglo que

---

<sup>41</sup> *Ibid.*, p. 260

las madres pueden transferir morfina a sus hijos en la leche materna.<sup>42</sup> Dependiendo del grado de liposolubilidad, los agentes narcóticos se difunden pasivamente cruzando la placenta.

La dosis media de morfina es de 1 g por cada 24 horas, aunque se ha llegado a contabilizar que el 30 % de los morfinómanos toman dosis de 0.05 g al día; el 60 %, 1.5 g y los restantes pueden llegar a inyectarse hasta 8 o 10 g al día.

---

<sup>42</sup> *Ibid.*, p. 256

## 4.2 DISTRIBUCIÓN

"Una vez absorbidos los alcaloides pasan a la sangre, la morfina se encuentra fijada a las proteínas del plasma en alrededor del 40 %. El nivel plasmático terapéutico de la morfina -acción analgésica- es de alrededor de 65 ng/ml (6.5 mg/dl), mientras que el nivel plasmático fatal es de alrededor de 500 ng/ml (50 mg/dl)".<sup>43</sup>

El volumen aparente de distribución de la morfina es de alrededor de 4.7 l/kg lo que indica que la droga se distribuye por los líquidos extra e intracelular<sup>44</sup> y además se fija en los tejidos; pasa a todos los órganos, especialmente hígado, riñón, bazo, pulmón, intestino y músculos. La morfina y sus metabolitos también cruzan rápidamente las barreras hematoencefálica y placentar, en este último caso puede intoxicar al feto; aunque la heroína cruza la barrera hematoencefálica más libremente.

---

<sup>43</sup> Litter, *op. cit.*, p. 374

<sup>44</sup> *Loc. cit.*

El nacimiento de bebés opiáceo-dependientes de madres adictas sirve como un dramático y trágico testimonio del paso de opiáceos a través de la placenta. El hecho que sólo aproximadamente 1 % de una dosis administrada de morfina pasa a la placenta es probablemente una pequeña consecuencia. El Sistema Nervioso Central de un adulto parece ser muy sensible a los efectos de estos compuestos, y no es difícil imaginar que un neonato sería aún más susceptible en vista del desarrollo incompleto de la barrera hematoencefálica a los opiáceos y generalmente un nivel más bajo de metabolismo de droga ocurre en el feto.

Las concentraciones en músculo esquelético nunca alcanzan aquéllas de la sangre u otros tejidos, pero el músculo es un sitio del almacenamiento importante para los opiáceos. La morfina no es favorablemente lipofílica y tiende a no acumularse en grasa.

### **4.3 BIOTRANSFORMACIÓN**

Además de la distribución a tejidos extraneurales y la existencia de una barrera hematoencefálica, la biotransformación de morfina y sus metabolitos es un factor principal que limita los ataques, duraciones, y magnitudes de sus efectos farmacológicos. Los cambios metabólicos predominantes a ser considerados incluyen N-desmetilación, Hidrólisis y Conjugación; frecuentemente se conjugan los productos resultantes de estas reacciones para la excreción en orina, y en menor grado en excremento.

La biotransformación de la morfina tiene lugar esencialmente a nivel de los cromosomas hepáticos -por vía oral, también existe cierta metabolización en la pared intestinal-. La biotransformación es la siguiente:

- A) la morfina sufre la N-desmetilación -apenas el 5 % de la dosis-;
- B) tanto la morfina como la pequeña porción desmetilada o normorfina se conjugan con el ácido glucurónico inactivándose;

C) dicha conjugación se realiza a nivel de hidroxilo fenólico en la posición 3 principalmente y también a nivel de ambos hidroxilos en las posiciones 3 y 6, en menor escala.

La inactivación en el hígado es la causa principal de la menor actividad de la vía oral respecto a la parenteral.

La N-desmetilación de compuestos del tipo morfina se ha demostrado en muchas especies animales y en hombre ambos *in vitro* e *in vivo*. La reacción es por sistemas de la enzima localizada en el retículo endoplásmico (microsomas) del hígado. La N-desmetilación enzimática de drogas narcóticas se investigó originalmente *in vitro* por Axelrod<sup>45</sup> quién demostró que los requisitos del cofactor para esta reacción enzimática eran NADPH y oxígeno molecular.

No es sorprendente que esos factores que afectan las actividades de enzimas localizadas en los microsomas también afectarán las proporciones de N-desmetilación de morfina y metabolitos de morfina.

---

<sup>45</sup> Lemberger, *op. cit.*, p. 132



La formación de metabolitos de la N-desmetilación de opiáceos *in vivo* no puede verse simplemente como un mecanismo de "destoxificación" porque estos metabolitos han mostrado poseer actividades farmacológicas significantes.

La vía principal para el metabolismo de la morfina es la conjugación con ácido glucurónico para formar productos activos e inactivos; la morfina-6-glucurónico es más potente que la morfina. La conjugación es una ruta final importante común para la eliminación metabólica de morfina y sus metabolitos. Informes de Yeh, Brunk y Delle indican que aproximadamente se excreta 65 % de una dosis administrada de morfina como glucurónico de morfina en orina humana.<sup>46</sup> Se ha sostenido que porque la conjugación de morfina con ácido glucurónico ocurre tan rápidamente en las células de la mucosa intestinal e hígado, los niveles de morfina libre son muy bajos en el plasma y orina en el hombre tras la administración oral. Pueden excretarse metabolitos de morfina que se metabolizan a morfina finalmente como glucurónidos de morfina.

---

<sup>46</sup> *Ibid.*, p.141

Una vez en el cuerpo, la heroína es muy rápidamente convertida, por desacetilación, a 6-acetilmorfina, y desde allí a morfina. La conversión a 6-acetilmorfina se completa dentro de diez a quince minutos. El segundo paso de la desacetilación es completado dentro de unas horas y produce la conversión completa de heroína a morfina.

"El metabolismo de la heroína se ha estudiado extensivamente en animales y en el hombre. Aunque los estudios de laboratorio a laboratorio frecuentemente exhiben diferencias cuantitativas en la disposición de una dosis de heroína, ellas pueden atribuirse a menudo a las diferencias en dosificaciones, las rutas de administración, especies, etc., Evidencias extensivas indican que la heroína es desacetilada (hidrolizada) en la posición-3 para formar 6-monoacetilmorfina (6-MAM). Los 6-MAM pueden ser entonces desacetilados a morfina que puede conjugarse y seguidamente puede excretarse en orina como morfina-3-glucurónido. La desacetilación inicial ocurre rápida y extensivamente y el resultado es la desaparición rápida de heroína libre en sangre. La hidrólisis de heroína es tan completa que sólo pequeñas cantidades de droga inalterada se excreta en orina".<sup>47</sup>

---

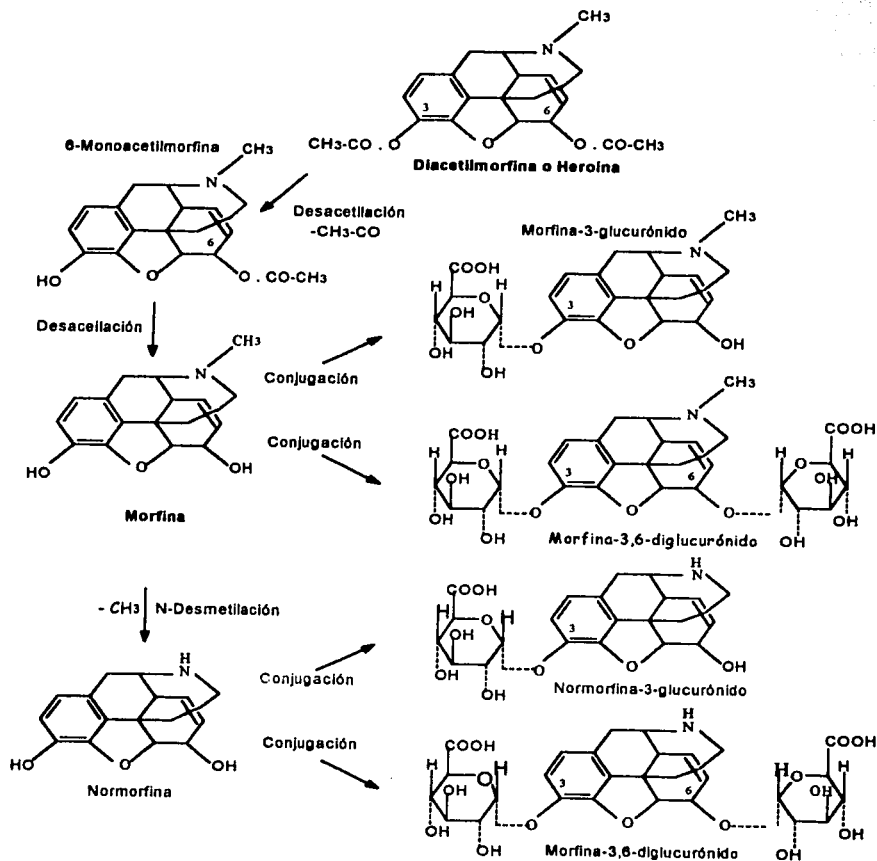
<sup>47</sup> *Ibid.*, p. 140

La hidrólisis de heroína es catalizada por enzimas presentes en muchos tejidos de mamíferos. Estudios de Wright reportaron que de aquéllos examinados, el hígado generalmente exhibió la actividad de estearasa más alta, seguida en orden por riñón, cerebro, y suero.<sup>48</sup>

---

<sup>48</sup> *Loc. cit.*

# BIOTRANSFORMACIÓN DE MORFINA Y HEROÍNA



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

#### 4.4 ELIMINACIÓN

La eliminación de morfina se describe mejor como un proceso bifásico. Durante una fase inicial, durando sólo unos minutos, la morfina es rápidamente distribuida a lo largo de los tejidos con el flujo de la sangre. Durante una segunda fase, la morfina es muy rápidamente convertida a su principal metabolito, morfina-3-glucurónido, y más lentamente a morfina-6-glucurónido. La segunda fase toma de 1 a 8 horas, con 2 horas como el valor ampliamente aceptado. La conversión de morfina a la forma 3-glucurónido es rápida. Para 6 minutos después de la inyección intravenosa hay más metabolitos que morfina circulando en la corriente sanguínea.

La eliminación principal de la morfina -más del 80 %- se realiza por el riñón, en forma libre una pequeña porción menos del 8 %, 50-60 % serán morfina-3-glucurónido, y 15 % estarán en la forma de otros metabolitos como morfina-6-glucurónido y normorfina: dicha eliminación se efectúa especialmente en las primeras 6 horas y la casi totalidad en 24 horas, los estudios de clearance demuestran que la misma se realiza por filtración

glomerular y secreción tubular. Pequeñas cantidades de morfina pasan al sudor, jugo gástrico -cantidad insignificante- y un 10 % se encuentra en las heces, excretada sobre todo con la bilis y una pequeña parte por el colón; muy poco se elimina en la leche materna, de manera que el lactante es poco afectado.<sup>49</sup> La morfina también se elimina en orina después de la ingestión de semillas de la amapola.

La morfina libre aparece en excremento, probablemente debido a la hidrólisis intestinal del glucurónido conjugado, cantidades significantes se excretan en el lumen intestinal vía la bilis. La morfina liberada en el tracto gastrointestinal puede ponerse disponible de nuevo para la absorción y esta circulación enterohepática puede contribuir substancialmente a la aparición persistente de morfina libre en orina durante varios días después de su administración.

"Yeh ha reportado que ha aislado normorfina y normorfina inestable al medio ácido como conjugados de metabolitos de morfina en el hombre. La normorfina conjugada fue estimada que representa aproximadamente 1-5 % de

---

<sup>49</sup> Litter, *Loc. cit.*

la dosis administrada; la normorfina libre representa aproximadamente 0.5 %".<sup>50</sup>

Estudios hechos por Mulder<sup>51</sup> demuestran que la morfina corresponde a un modelo de dos compartimientos y existen por lo tanto dos vidas medias, la de distribución y de eliminación; la vida media de distribución inicial es de alrededor de 5 minutos, y la fase de eliminación terminal 1.7 horas. Esto significa que la morfina estará presente en cantidades mensurables en el plasma entre 4 a 6 horas.

"La vida-media terminal de morfina-3-glucurónido es  $3.9 \pm 1.5$  horas, mientras la de morfina-6-glucurónido es sólo  $2.6 \pm 0.69$  horas. La vida-media de este último, puede, sin embargo, subir a más de 50 horas en individuos con fracaso renal. Un metabolito de interés potencial es la normorfina. Se forman cantidades modestas después de la administración parenteral, pero cuando la morfina se administra oralmente, se producen cantidades mayores. Este compuesto es psicoactivo y neurotóxico".<sup>52</sup>

---

<sup>50</sup> Lemberger, *op. cit.*, p. 134

<sup>51</sup> Karch, *op. cit.*, p. 251

<sup>52</sup> *Ibid.*, p. 252

"Concentraciones de morfina en orina siguiendo la administración terapéutica pueden ser arriba de 10  $\mu\text{g/ml}$  y en fatalidades de dosis excesivas de heroína pueden ser considerables más altas, por ejemplo, se ha informado en un caso un nivel de 86  $\mu\text{g/ml}$ ".<sup>53</sup>

La diacetilmorfina o heroína se desacetila primeramente en la posición 3 con formación de la 6-monoacetilmorfina, que penetra rápidamente en el cerebro y que se considera como el metabolito activo de la heroína. Se produce también la desacetilación en la posición 6, formándose morfina, que a su vez sufre las transformaciones señaladas para dicho alcaloide, parte de la acción farmacológica de la heroína se debe a la morfina formada. La excreción renal se realiza especialmente como morfina y sus metabolitos.

Los metabolitos mayores de heroína encontrados en orina a 20-40 horas después de la administración intravenosa son morfina-3-glucurónido (38.2 % de la dosis), morfina libre (4.2 %), 6-monoacetilmorfina (1.3 %) y la heroína inalterada (0.1 %). Otros glucurónidos de morfina así como la normorfina pueden encontrarse como metabolitos menores de heroína. Se ha encontrado a

---

<sup>53</sup> PNUFID, *op. cit.*, p. 20



menudo codeína en la orina de personas que consumen heroína ilícita pero éste no es un metabolito de heroína. Más bien es el resultado de la deacetilación de acetilcodeína que se encuentra a menudo como una impureza en la heroína ilegal.

"Debido a su metabolismo rápido, no es práctico para la heroína ser determinada directamente en fluidos biológicos humanos (vida-media 2-3 minutos). Esto normalmente es hecho por el ensayo de morfina, su metabolito mayor en orina. El uso de la heroína también puede ser confirmado determinando 6-MAM en orina pero este metabolito específico sólo puede detectarse después del consumo de heroína (tiempo de detección: 2-8 horas) cuando también se metaboliza relativamente rápido a morfina (vida-media 0.6 horas). La detección de 6-MAM requiere la modificación del procedimiento de extracción y la instrumentación más sofisticada. En la mayoría de los casos esto puede no ser necesario".<sup>54</sup>

Las pruebas para determinar opiáceos en orina son un problema. Se comen semillas de la amapola ampliamente y ellas contienen morfina y codeína. Por

---

<sup>54</sup> *Loc. cit.*

otro lado, las amapolas no contienen a la heroína. Así un individuo que come semillas de la amapola puede encontrarse codeína o morfina en su orina. Los comedores de semilla de amapola no tendrán niveles perceptibles de 6-monoacetilmorfina (6-MAM). Este compuesto sólo se ve en la sangre o en orina en individuos que han consumido heroína. También pueden ingerirse directamente cantidades pequeñas de 6-MAM como contaminantes presentes en heroína, introducidos durante el proceso del refinamiento clandestino.

La presencia o ausencia de 6-MAM no puede ser usada confiablemente para separar a personas inocentes que han ingerido semillas de amapola de las personas que han ingerido heroína como droga de abuso, porque 6-MAM es sólo perceptible durante unas horas. Si este se encuentra en un individuo sospecho, lo único que puede significar es que el uso de la heroína ocurrió más de 3 o 4 horas antes. Welch<sup>55</sup> ha mostrado que se deposita 6-MAM dentro de la matriz de pelo, donde es estable durante muchos meses. Se ha sugerido que la demostración del 6-MAM en pelo pudiera ser otra manera conclusiva de demostrar que un individuo había estado usando la heroína.

---

<sup>55</sup> Karch, *op. cit.*, p. 261

Se han conducido varios estudios para explicar un posible papel de la morfina y 6-MAM en los efectos farmacológicos globales producidos después de la administración de la heroína. Debe notarse que la vida-media de heroína en plasma es bastante corta. Cuando la heroína desaparece de la sangre, 6-MAM aparece en cerebro y pronto después de esto la morfina aparece. Con respecto a la distribución en el SNC de los tres compuestos heroína, 6-MAM, y morfina, la morfina parece tener el acceso más limitado (aunque, sólo muy pequeña cantidad de morfina necesita entrar en el SNC para producir efecto opiáceo).

## **V. CONCLUSIONES**

- 1. La anfetamina se utilizó sólo con fines clínicos después de haber sido sintetizada, sin embargo en la actualidad es utilizada por el carácter euforizante que contiene la sustancia. Su consumo está ampliamente extendido y distribuido por todas las clases sociales desde ejecutivos que pretenden sobreexcitación como por mujeres que buscan un anoréxico para sus dietas o por estudiantes. Las experiencias como aumento de la energía y de la sociabilidad, tienden a llevar al uso frecuente de dosis crecientes de esta droga.**
- 2. Los estimulantes del SNC de tipo anfetamina son las drogas sintéticas de manufactura clandestina de las que más se abusa. Si bien son relativamente nuevas éstas se han incorporado de una manera rápida a las tendencias principales de la cultura de consumo.**
- 3. La marihuana se usó durante años en la terapéutica prescribiéndose para diversas enfermedades, aunque más tarde se suspendió por la medicina**

estando actualmente en estudio la legalización de un fármaco derivado de esta planta. Al tratar un posible uso como medicamento, se debe distinguir entre la marihuana y el THC puro y otros químicos específicos derivados del cannabis. La marihuana contiene cientos de químicos siendo algunos de ellos sumamente dañinos a la salud. El THC en forma de píldora para consumo oral podría utilizarse en el tratamiento contra el cáncer o enfermos de SIDA.

4. A partir de que la marihuana se utilizó como droga su consumo afectó a estudiantes y clases altas y medias, sin embargo se ha extendido por todos los estratos sociales creando un problema de salud. A pesar de ser una droga ilegal, su consumo continúa en aumento.
5. Las modalidades de marihuana disponibles en este tiempo son más potentes que las que existían a mediados del siglo pasado. Ello se debe a que los laboratorios clandestinos de los traficantes han conseguido realizar cambios a nivel genético en el cannabis mediante sofisticados métodos de biotecnología, resultando en una mayor concentración de THC.

6. El desarrollo de tolerancia y dependencia física debido al uso repetido es una propiedad característica de todos los opioides y la posibilidad de desarrollo de drogodependencia es una de las principales limitantes de su uso clínico.
  
7. A pesar que el opio se utilizó en la antigüedad para disminuir el dolor, la diarrea, la tos, etc, actualmente la morfina es extraída de éste para la obtención de heroína que es una de las drogas más potentes que existen ya que en pocos días se puede desarrollar tolerancia y dependencia física. Esta droga de abuso se relaciona con el aumento del índice de criminalidad porque la tolerancia hace que su adquisición sea cada vez más costosa, forzando al drogadicto a cometer delitos. Los descubrimientos de la morfina y heroína marcan el inicio del uso y abuso de los narcóticos, tal cual existe hoy en día.
  
8. El suministro más común utilizado para la ingestión de los estimulantes amfetamina y metanfetamina es vía oral, pero en algunos casos, se recurre a la administración intravenosa o nasal. La metanfetamina con frecuencia se

administra en forma fumada, aspirada o inyectada produciendo efectos de euforia.

9. Los anfetamínicos tienen una buena absorción en el tracto gastrointestinal y por cualquier vía paenteral. Su efecto es al cabo de unos 30 a 60 minutos, con una vida media de 10-12 horas. El efecto dura de 8 a 24 horas cuando se administran por vía oral, cuando se administran por vía intravenosa o fumada el efecto aparece en pocos minutos y su duración es menor.
10. Algunos adictos han llegado a usar hasta 1 g de metanfetamina por vía intravenosa cada 2 a 3 horas, y hasta 15 g de anfetamina en 24 horas. Sin embargo, en los neófitos, la inyección rápida de 120 mg puede ser mortal, aunque algunos individuos han sobrevivido a 400-500 mg.
11. Las anfetaminas están presentes casi en todos los tejidos, su concentración más alta está en pulmón, hígado, bazo y riñón. Son drogas con una solubilidad lípida relativamente alta y se distribuyen ampliamente en el organismo en 5 l/kg. Pueden concentrarse en la leche materna.

11. La anfetamina suele ser metabolizada en una sucesión definida de reacciones. Estas incluyen hidroxilación aromática, hidroxilación alifática, N-desmetilación, desaminación oxidativa, oxidación y conjugación.

La anfetamina y metanfetamina aparecen en la orina 20 minutos después de la administración. La anfetamina se excreta como droga inalterada 26 % y como desaminada (fenilacetona 1 %, ácido benzoico 24 % y ácido hipúrico 16 %) y metabolitos hidroxilados (4-hidroxianfetamina 3%, 4-hidroxinorefedrina 0.4 % y norefedrina 2 %).

La metanfetamina es excretada en la orina como anfetamina 6-20 % y derivados como 4-hidroxianfetamina 10 %, norefedrina y 4-hidroxinorefedrina. Sin embargo, 44 % de la metanfetamina se excreta sin cambio. Por lo que la presencia del compuesto relacionado en la orina indica el uso de la droga.

La proporción de excreción y el fragmento de la dosis excretada como droga inalterada varía según el pH de la orina. En orina alcalina aproximadamente se excreta 45 % de la dosis en 24 horas, 2 % de la dosis como droga inalterada, mientras en orina ácida, arriba del 78 % de la dosis puede excretarse en 24 horas, 68 % como droga inalterada.



La anfetamina tiene una vida-media en un rango de 8 a 12 horas, mientras que la metanfetamina su vida-media alcanza las 12 horas.

12. Un número considerable de anfetaminas se metaboliza extensivamente, con el resultado que cantidades mayores de metabolitos se excretan comparados con el compuesto original. El análisis de orina es muy frecuentemente usado para proporcionar evidencia del consumo de la droga, y, si la anfetamina inalterada debido al metabolismo extenso no se excreta, puede ser deseable ensayar en cambio uno o más metabolitos específicos de esta droga para proporcionar la evidencia requerida. De modo que las consideraciones forenses exigen una investigación completa del metabolismo de las drogas de abuso.

13. La marihuana se consume a partir de su combustión como preparados al efecto, es decir, por inhalación del humo de cigarrillos, u oral como parte de alimentos preparados. La sustancia THC de la marihuana se absorbe profundamente, abandona rápido la sangre, no sólo debido a que es metabolizado sino porque pasa a los tejidos grasosos de varios órganos

del cuerpo, como cerebro, hígado y pulmones. El THC y sus metabolitos también atraviesan la barrera placentaria afectando al feto.

14. Cuando el THC se inhala, la dosis efectiva media en el hombre es de 3-3.5 mg, cuando el tóxico es ingerido la dosis capaz de producir intoxicación varía entre 8.4-33 mg. La dosis letal se estima cerca de 30 mg/kg de peso de  $\Delta^9$ -THC por vía intravenosa.

15. Después de 72 horas de haber fumado marihuana se excreta 50 % de THC como metabolitos y el 50 % restante es distribuido a lo largo del cuerpo. La eliminación de los metabolitos de THC se realiza a través del excremento en un 80 %, y un 20 % a través de la orina. El  $\Delta^9$ -THC se convierte con rapidez en un metabolito activo, el 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC, que es más potente que el compuesto original. El 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC es, a su vez, convertido en metabolitos inactivos, más polares, que se excretan por la orina y heces. Uno de los metabolitos más comunes es el ácido 11-nor- $\Delta^9$ -THC-9-carboxílico y su glucurónido, pero se han identificado ahora más de 20 compuestos. Los metabolitos excretados en la bilis pueden ser reabsorbidos. Se encuentra menos del 1 % de  $\Delta^9$ -THC no

metabolizado en la orina. Las concentraciones plasmáticas de  $\Delta^9$ -THC y de 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC caen con rapidez al principio, después de alcanzar sus valores máximos, reflejando la redistribución de estos compuestos lipofílicos hacia tejidos ricos en lípidos. Esta primera fase de declinación rápida es seguida por una fase terminal mucho más lenta. Esto es compatible con la persistencia de vestigios de  $\Delta^9$ -THC y sus metabolitos en el plasma del hombre durante varios días y aún semanas; también pueden detectarse en orina.

El tetrahidrocannabinol tiene una vida-media de 19-57 horas, en tejidos grasos es alrededor de 7-15 días.

16. El examen de orina por abuso de drogas detecta usualmente la presencia de compuestos relacionados y metabolitos de drogas. El examen de orina de un adicto detecta los cannabinoides de la marihuana. Cabe señalar que en ciertas circunstancias, la inhalación pasiva del humo al fumar marihuana puede producir una absorción suficiente de cannabinoides como para ocasionar respuestas positivas de pruebas de sensibilidad para metabolitos urinarios.

17. La administración de morfina y heroína puede ser oral o nasal; aunque la heroína puede ser ingerida en forma de comprimidos o secante con unas gotas, aspirada por la nariz o fumada, la administración más frecuente es la inyectada, ya sea intravenosa o subcutánea. Estos opiáceos son absorbidos en el tracto gastrointestinal, pulmones, mucosa nasal y sitios de inyección parenteral, aunque se absorben en forma lenta cuando se administran por vía oral o rectal, esta última para el caso de la morfina.
18. La dosis media de morfina es de 1 g en 24 horas, aunque se ha llegado a contabilizar que el 30 % de los morfinómanos se administran dosis de 0.05 g al día, el 60 % 1.5 g y los restantes pueden llegar a inyectarse hasta 8 o 10 g al día.
19. Una vez absorbidos los opiáceos morfina y heroína pasan a la sangre, además se fijan en los tejidos; pasan a todos los órganos, especialmente hígado, bazo, pulmón, intestino y músculos. También cruzan las barreras hematoencefálica y placental, en este último caso puede intoxicar al feto. El volumen de distribución de morfina es de alrededor de 4.7 l/kg.

20. La vía más rápida de destoxificación de la morfina es su conjugación con el ácido glucurónico, con el cual forma morfina-3-glucuronido en un 50-60 %, otros metabolitos como morfina-6-glucuronido y normorfina un 15 % y morfina libre un 8 %, excretándose a través de la orina en el curso de 24 horas siguientes a la administración. Esta eliminación llega a alcanzar un 80 % del total de la dosis empleada, y una cantidad que oscila entre 7-10 % se excreta en las heces, pequeñas cantidades de morfina pasan al sudor y jugo gástrico. La excreción de morfina se realiza por filtración glomerular y secreción tubular.

La morfina liberada en el tracto gastrointestinal puede ponerse disponible de nuevo para la absorción y esta circulación enterohepática explica la aparición de morfina libre en la orina durante varios días después de su administración.

21. La vida-media de distribución de morfina es de aproximadamente 5 minutos, y la fase de eliminación terminal 1.7 horas. Esto significa que la morfina esta presente en cantidades medibles en plasma entre 4 a 6 horas.

22. La heroína se convierte en morfina casi instantáneamente, una vez que se ha inyectado en la corriente sanguínea. La diacetilmorfina se desacetila primero en la posición 3 formando 6-monoacetilmorfina, que penetra rápidamente en el cerebro y que se considera el metabolito activo de la heroína. Se produce una segunda desacetilación ahora en la posición 6, formándose morfina, que a su vez sufre el metabolismo indicado para este alcaloide. La excreción renal se realiza especialmente como morfina y sus metabolitos. Como resultado una muestra de orina saldrá positiva o negativa para morfina no para heroína. Durante las primeras 24 horas, el 85 % de la heroína es eliminada por el organismo como morfina-3-glucurónido 38.2 % de la dosis administrada, morfina libre 4.2 %, 6-monoacetilmorfina 1.3 % y heroína inalterada 0.1 %. Otros metabolitos de morfina así como normorfina pueden encontrarse como metabolitos menores de heroína. Habrá restos en orina de estos metabolitos hasta 72 horas más tarde. En el caso de sangre, raramente se logrará una muestra positiva después de las primeras 24 horas de que el adicto ha estado bajo la influencia de la droga. La vida media de la heroína es de 2-3 minutos.

23. Hoy día la detección de drogas en matrices biológicas es una tarea difícil, no sólo porque se necesitan equipos que son relativamente caros, sino debido a que la transformación parcial o total de las mismas en el organismo da lugar a la aparición de entidades químicas diferentes, lo que conlleva a una buena preparación por parte de los químicos y toxicólogos, así como el desarrollo de técnicas de laboratorio lo suficientemente sensibles y específicas, además de contar con los patrones de referencia de las drogas y sus posibles metabolitos. Debido a esta amplia variedad de sustancias que pueden estar presentes en un determinado fluido biológico, se hace casi imposible diseñar un esquema único para el aislamiento y determinación de las mismas.

24. Cuando el medio en el que vivimos nuestro tiempo de ocio hay una presencia destacada de drogas, el inicio en su consumo se ve favorecido. Debe haber una prevención en la que el objetivo es aprender a vivir en un mundo en el que hay drogas sin necesitar recurrir compulsivamente a la ayuda química que representan. Pero esta tarea se ve dificultada cuando la oferta es indiscriminada y sin ningún tipo de contención eficaz. Este proceso resulta comprensible. Si nos movemos en un ambiente en el que

no se dispone ni circulan drogas, será mucho más difícil que se den circunstancias para que se ofrezcan. Si, por el contrario, las drogas circulan con problemas a nuestro alrededor existirán grandes posibilidades de consumirlas, puesto que además de encontrarse próximas, el ambiente será más propicio y tolerante para su consumo.

25. A pesar de que el uso de las drogas existe desde el comienzo de la humanidad, antiguamente su uso se limitaba a fines religiosos, para aumentar el poder combativo de los guerreros o como tratamiento de algunas enfermedades. En los últimos años se han utilizado con otros fines como huir de la realidad, de la responsabilidad, encontrar la felicidad, etc, con consecuencias negativas tanto físicas como sociales y/o económicas tanto en la persona que las consume como en las personas que la rodean. Su consumo se ha extendido a una buena parte de la población joven y se origina en elementos socioculturales. Las consecuencias del abuso pueden ser físicas, mentales y sociales. Las dos primeras varían de acuerdo con la droga, la cantidad que se consume y el organismo; las sociales se manifiestan por aumento de la delincuencia y la criminalidad, disminución en el progreso de la sociedad y disminución



de la economía porque generalmente el farmacodependiente es improductivo.

26.El fortalecimiento de la estructura legal para mejorar la aparición de control de drogas es esencial para el éxito en la lucha mundial contra las drogas ilícitas.

## GLOSARIO

**ABUSO:** Uso excesivo, persistente o esporádico, incompatible con la práctica terapéutica aceptable. Se presenta como agudo o crónico, según la duración del mismo.

**ADICTO (FARMACODEPENDIENTE, DROGADICTO, DROGODEPENDIENTE, TOXICÓMANO):** Persona acostumbrada al uso habitual y excesivo de una sustancia química, administrada indiscriminadamente, siendo incapaz de liberarse por sí misma de dicha dependencia perjudicial para su salud. La dependencia puede ser orgánica o psíquica. Se le considera enferma tanto desde los puntos de vista médico-psiquiátrico como jurídico. El término deriva del latín "addico addictum", que era la conversión de ciertos hombres libres en esclavos (es decir, la droga esclaviza a quien la consume).

**ADICCIÓN (FARMACODEPENDENCIA, DROGODEPENDENCIA, DROGADICCIÓN, TOXICOMANÍA):** Es una enfermedad caracterizada por el abuso en el uso de sustancias químicas que modifican el comportamiento del

organismo y el estado de ánimo, capaces de provocar compulsión irracional e irresistible para continuar con su uso, y genera inevitablemente un daño para el individuo y la sociedad. El consumo puede ser de una o de varias drogas. Es anormal, prolongado y compulsivo, provocando tolerancia y dependencia. El deseo de consumir la droga es invencible, y el adicto procura obtenerla por cualquier medio.

**ALCALOIDES:** Sustancias nitrogenadas de carácter básico o alcalino que se encuentran en determinadas células vegetales casi siempre en combinación con ácidos. Algunos pueden ser tóxicos y crear adicción.

**ANALÉPTICO:** Droga utilizada para estimular al sujeto con depresión de la respiración o de la actividad cardiovascular.

**ANOXIA:** Estado deficitario de oxigenación de los tejidos. Puede ser causada por una insuficiente oxigenación de la sangre en los pulmones, por anemia o por otros procesos patológicos.

**APGAR:** Sistema de medida de Apgar también llamado medición de Apgar, procedimiento de medición médica desarrollado en 1952 por la anestesióloga Virginia Apgar para evaluar las condiciones de los recién nacidos y para identificar aquellos que requieren asistencia para sobrevivir. La evaluación de Apgar es una medida cualitativa de los eventos del recién nacido para adaptarse a las condiciones del medio ambiente fuera del útero.

Los recién nacidos son evaluados 1 minuto y 5 minutos después del nacimiento. Son 5 los signos tomados en cuenta: ritmo cardíaco, frecuencia respiratoria, tono muscular, reflejos y coloración de la piel. Una medición de 0, 1 o 2 es asignada a cada uno de los componentes. Usualmente, la calificación total con un máximo de 10, es para el recién nacido en las mejores condiciones. Si la calificación del infante es menor de 7 es reevaluado cada 5 minutos hasta que han pasado 20 minutos o hasta que la calificación en 2 eventos sucesivos es igual o mayor de 7.

**BRÁCTEA:** Órgano foliar de estructura más sencilla que la de las hojas y que se diferencia de éstas y de los pétalos por su estructura, forma y color. Puede adoptar aspectos vistosos y desempeñar la función de atracción de los insectos.

**DEPENDENCIA:** Necesidad de consumir drogas, que puede ser:

- 1) de naturaleza orgánica (p. ej.: morfina, barbitúricos: se relacionan con el metabolismo celular hasta resultar imprescindibles al mismo, pudiendo ser mortal); o
- 2) de naturaleza psíquica (p. ej.: anfetaminas, cocaína).

También hay dependencia mixta: orgánicas y psíquicas. Este estado de intoxicación producido por el consumo continuo de drogas que se caracteriza por la necesidad irresistible de consumir para mantener el equilibrio biológico.

**DEPRESIVAS:** Drogas que inducen estupor, sueño, disminuyen la percepción al dolor, alivian la tensión, la ansiedad y pueden producir euforia.

**DIOICA:** Planta que tiene las flores de cada sexo en pie separado.

**DISENTERÍA:** Enfermedad infecciosa caracterizada por dolores abdominales, una diarrea persistente y la presencia de sangre en las heces. La disentería puede ser de origen bacilar, como la provocada por el *bacilo de Shiga*, o de origen parasitario, como la disentería amebiana causada por *Entamoeba*

*histolytica*. La terapéutica es a base de antidiarreicos, antibióticos, embriocelulosisuterapia, etc.

**DOSIS:** Cantidad de droga que se consume en cada ingesta. Las drogas que poseen tolerancia obligan a consumir dosis cada vez más altas para conseguir los mismos efectos.

**EFEECTO:** Resultado psíquico y físico que produce el consumo de una o varias drogas.

**ESTIMULANTES:** Grupo de fármacos que tienen en común su capacidad para disminuir el cansancio y el tiempo de reacción, aumentar la capacidad de alerta y vigilia e incrementar la capacidad de concentración. Algunos son capaces de elevar la capacidad para efectuar ejercicio hasta el agotamiento o disminuyen la sensibilidad al dolor mientras que otros mejoran la resistencia o la competitividad. Se incluyen dentro de esta clasificación la cocaína, la anfetamina y sus derivados, la cafeína y las llamadas aminas simpaticomiméticas (efedrina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina).

**ESTÍPULA:** Apéndice pequeño, generalmente en forma de hoja, que en número de dos salen de la base foliar en muchas plantas. Protegen a la yema axilar, y con frecuencia intervienen en la fotosíntesis.

**EUFORIA:** Es el resultado de la sustancia actuante sobre el organismo. Se producen sensaciones transitorias de carácter patológico durante el principio del proceso de intoxicación. Estas sensaciones despertadas por la droga son muy particulares y no pueden ser descritas con precisión: en ocasiones se percibe sensación de felicidad y excitación imaginativa o sexual, pero a menudo tienen efectos desagradables, pese a lo cual, la víctima necesita su reiteración.

**FILTRACIÓN GLOMERULAR:** Es la primera etapa en la producción de la orina. La filtración, fenómeno que consiste en el paso de líquidos y sustancias disueltas a través de una membrana por virtud de una presión externa, se lleva a cabo en la membrana endotelio capsular de los corpúsculos renales. Cuando la sangre entra en el glomérulo, la presión arterial impulsa al agua y los componentes sanguíneos disueltos (plasma) a través de las paredes de los capilares, la membrana basal y la pared visceral adyacente de la cápsula del glomérulo; el líquido resultante es el filtrado.

**NADPH:** Fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido.

**PIRÓLISIS:** Es la descomposición de una sustancia por la sola acción del calor, pirólisis del griego: pyr, "fuego", y lysis, "pérdida"; lo que los químicos entienden por "descomposición por el calor", compárese con hidrólisis, "descomposición por el agua".

**REABSORCIÓN TUBULAR:** Es el paso del filtrado hacia la sangre que circula por los capilares peritubulares o los vasos rectos, es una función de las células epiteliales del túbulo renal.

**SECRECIÓN TUBULAR:** Es el paso de sustancias de la sangre hacia el filtrado. Ejerce dos efectos principales: permite al organismo deshacerse de algunas sustancias y regula el pH.

**TOLERANCIA:** Es un proceso de adaptación orgánica a una droga repetidamente administrada, por el cual se requiere una dosis cada vez más elevada de la misma para obtener similares efectos. Una droga produce tolerancia cuando es necesario ir aumentando progresivamente la cantidad



consumida para experimentar los mismos efectos. O lo que es lo mismo, cuando los efectos provocados por la misma cantidad de la droga son cada vez menores, por lo que la dosis efectiva de una determinada droga se aproxima a la dosis tóxica. La tolerancia es un indicio de alteración metabólica, consecuencia de un consumo crónico del que el organismo intenta defenderse.

**VIDA-MEDIA:** Se da el este nombre al tiempo que demora la desintoxicación del organismo de media dosis de la droga administrada.

## ***BIBLIOGRAFÍA BÁSICA***

COLDWELL, John Editor. Amphetamines and Related Stimulants: Chemical, biological Clinical and Sociological Aspects. CRC PRESS. United States. 1980. pp. 29-68.

CREASEY, William A. Drug Disposition in Humans. The Basis of Clinical Pharmacology. New York. Oxford University Press. United States of America. 1979. pp. 60-63, 185-188.

GOODMAN, Gilman Alfred et al. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Octava Edición. Editorial Médica Panamericana. México. 1991. pp. 480-493.

KARCH, Steven B. The Pathology of Drug Abuse. CRC Press. Library of Congress Catalogin.-in Publication Data. United States. 1993. pp. 166-185, 234-267.

LAWN, John C. Drogas de las que se Abusa. U.S. Department of Justice. Drug Enforcement Administration. 1988. pp. 7-12, 32-36, 40-43.

LEMBERGER, Louis, et al. Phycologic Disposition of Drugs of Abuse. SP Booke Division of Spectrum Publications. INC New York. 1976. pp. 31-66, 125-153, 269-300.

LITTER, Manuel. Farmacología Experimental y Clínica. Séptima Edición. Editorial El Ateneo. Argentina. 1988. pp. 363-379.

PNUFID. United Nations International Drug Control Programe. Recommended Methods for the Detection and Assay of Heroin, Cannabinoids, Cocaine, Amphetamine, Methamphetamine and Ring-Substituted Amphetamine Derivatives in Biological Specimens. Manual for use by National Laboratories. International Drug Control Programe. New York. 1995. pp. 15-20, 31-39, 59-61, 71-72.

## ***BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA***

DÍAZ, Morales Adrián. Curso de Identificación de Drogas. Procuraduría general de la República. Instituto Nacional para el Combate a las Drogas. Julio 1995. pp. 9-19, 34-45, 46-53.

DIVERSOS AUTORES. The International Narcotic Research Club Conference. The Opiate Narcotics. "Neurochemical mechanisms in analgesia and dependence". May 21 - 24 1975. Airlie House, Virginia. Executive Committee, INRC. Pergamon Press. United States of America.

HARTMUT, Derendorf Editor. Hanbook of Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Correlation. Gunther Hochhaus. CRC Press. United States of America. 1995. pp. 128-131, 171-182.

HOFFMAN, H.F. A Handbook on Drug and Alcohol Abuse. The Biomedical Aspects. Editorial Oxford University Press, 1983.

NACIONES UNIDAS. Métodos Recomendados para el Ensayo de Anfetamina y Metanfetamina. Manual para Uso de los Laboratorios Nacionales de Estupefacientes. Viena Austria. 1986. pp. 4-38.

NACIONES UNIDAS. Métodos Recomendados para el Ensayo de Heroína. Manual para Uso de los Laboratorios Nacionales de Estupefacientes. Viena Austria. 1986. pp. 4-38.

NACIONES UNIDAS. Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas. Métodos Recomendados para el Ensayo de Opio, Morfina y Heroína. Manual para Uso de los Laboratorios Nacionales de Estupefacientes. Viena Austria. 1998. pp. 4 - 65.

POWERS, Claude W. Manual de Control de Drogas. Departamento de Justicia de los Estados Unidos. Agencia para el Control de Drogas. pp. 165-176, 199-209, 211-213.

GRANBERG, Boyd C. Editor. Remington's Pharmaceutical Sciences. Sixteenth Edition. Mack Publishing Company. Easton, Pennsylvania. Printed in the United States of America. 1980. pp. 1043-1046.

SOUZA, Machorro Mario, et al., Centros de Integración Juvenil, A.C. Farmacoterapia de los Síndromes de Intoxicación y Abstinencia por Psicotrópicos. pp. 26-43, 127-164, 214-236.

## ***OTRAS FUENTES DE CONSULTA***

AZORLOSA, Julian L. et al. "Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathholh duration". The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1995 Vol. 272 No. 2 pp. 560-569.

CLAUS, Edward P et al. Farmacognosia. Editorial El Ateneo. Argentina. 1968. pp. 273-279.

DÍAZ, José Luis. "Ethnopharmacology and taxonomy of mexican phycho dysleptic plants". Jan-Jun 1979 Vol. II (1.2) pp. 71-101.

DIVERSOS AUTORES. Bayer - Symposium IV held at Grosse Ledder near Cologne, Germany. "Psychic dependence. definition, assessment in animals and man. theoretical and clinical implications". September 27 th - October 1972 pp. 126-132.

HALL, Wayne et al. Comments on Hall et al's Australian National Drug Strategy Monograph No. 25 "The Health and Psychological Consequences of Cannabis Use". Addiction (1996) 91(6) pp. 759-773.

KRAMER, J.C. "Introduction to amphetamine abuse". J. Psychodel. Drugs 1969 Vol. 2 pp. 2-13.

ROWLAND, Barbara J. et al. "Increased detection of marijuana use with a 50 µ/L urine screening cutoff". Clinical Chemistry 1994 Vol. 40 No. 11 pp. 2114-2115.

SECRETARÍA DE SALUD. Ley General de Salud. Editorial Sista. México. 1998.

WILLIAMS, J.H. et al. "Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people". Addiction (1996) 91(6) pp. 869-877.

ZNBERG, Norman E. "On cannabis and health". Jan-Jun 1979 Vol. II (1.2) pp. 135-144.