

50524
41



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA DE UNA DROGA DE DISEÑO, SUS
CARACTERÍSTICAS Y ALTERNATIVAS ANALÍTICAS PARA SU DETECCIÓN EN
FLUIDOS BIOLÓGICOS: METILENDIOXIMETANFETAMINA (MDMA).

T E S I N A

PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

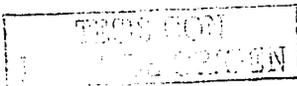
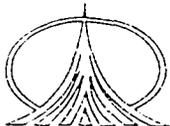
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

MARÍA DE JESÚS GARCÍA LARA

DIRECTOR DE TESINA: M. en C. MARÍA TERESA GRISELDA FUENTES LARA.

México, 2002



A



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.

**TESIS CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACIÓN DISCONTINUA

MUCHAS GRACIAS

A Dios.

A mis padres, Emilio García y Alejandra Lara.

Son la fortaleza de mi vida, me han ofrecido el mejor y mayor de los cuidados. Su amor, su confianza, su apoyo incondicional y absolutamente todo lo que me ofrecen es siempre indispensable para seguir adelante.

Mi mayor bendición es tenerlos.
Father, Mami, los amo muchísimo.

A mi hermana Ariz. Por tu esfuerzo de mantenernos cerca y por que sin duda eres alguien muy importante en mi vida. Dile **Jatzi** que me inspira mucho y es mucho muy especial ver como va creciendo junto a ti.

A mi mejor amigo Julio César Palomares S.

Por tu gran amor, respeto, apoyo y confianza siempre incondicional. Por todo lo que podemos vivir y compartir, eres una inspiración muy especial en mi vida. Te amo muchísimo.

A mi mejor amiga Magdalenc Martínez G.

Por que tu vida y tus palabras siempre han sido un aliento muy fuerte para mi, y siempre ayudarme a no desistir de los sueños.

A todos mis familiares, por que de muchas maneras me han inspirado y enseñado a crecer.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

A todos los que han ofrecido su amistad, cariño, todo su apoyo, con quien he compartido muchos momentos especiales y también me he divertido :

Mi tía Dra. Ma. Juana Muñiz , por ser una inspiración, Gerardo León, por su todo su ánimo,
Sra. Guadalupe Sánchez, por toda su confianza y ayuda,
Ma. Engracia Jiménez, Llara O. Ceballos Cruz por ser mis compañeras y amigas.

A todos mis profesores de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

A la amistad y gran apoyo para la elaboración de este trabajo de M. en C. Ma. Teresa Griselda Fuentes Lara.

Al apoyo de el Director del II Diplomado en Química Legal, Q.F.B. Valentín Islas Pérez.

A los Profesores: M. en C. Lourdes Castillo Granada, Q.F.B. Patricia Vidal Millán, Q.F.B. Gaila Martínez Flores, por su atención y la revisión de este trabajo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

Indice

Resumen	1
Introducción	IV
Objetivo General	VII
Objetivos específicos	VII
1 Aspectos generales	1
1.1 Abordaje de las adicciones	1
1.2 Drogas de Diseño	2
1.3 Anfetaminas y sustancias derivadas: origen, evolución y tendencias de consumo	3
1.4 Historia de consumo de la Metilendioxitetanfetamina (MDMA)	5
1.5 Expansión del fenómeno del uso-abuso de la MDMA	8
1.6 Consumo en México (Etiología)	13
1.6.1 Estadísticas y datos actualizados	13
2 Clasificación de las sustancias psicotrópicas, propiedades físicas y químicas de la Metilendioxitetanfetamina (MDMA) y sus análogos anfetamínicos.	15
2.1 Clasificación	15
2.2 Propiedades generales de los análogos anfetamínicos	17
2.3 Propiedades físicas y químicas de los derivados anfetamínicos	19

TESIS CON
FAN EN ORIGEN

D

Índice

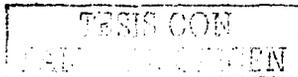
3	Farmacocinética	20
3.1	Farmacocinética de la MDMA	20
3.2	Características farmacocinéticas de la anfetamina y sus derivados	23
4	Farmacodinamia	28
4.1	Mecanismo de acción de la MDMA.	28
4.2	Efectos farmacológicos	33
4.3	Efectos indeseables agudos	36
4.4	Efectos indeseables a largo plazo	38
4.5	Uso terapéutico	43
4.6	Abuso, dependencia y abstinencia	44
4.7	Intoxicación	46
5	Aspectos principales para el análisis toxicológico	50
5.1	Investigación toxicológica	50
5.2	Metabolismo de los tóxicos	50
5.2.1	Consecuencias analíticas del metabolismo	51
5.3	Principales muestras de fluidos biológicos para el análisis toxicológico	53
5.3.1	Muestras procedentes de sujeto vivo	54
5.3.2	Muestras procedentes de autopsia	55
5.3.3	Muestras procedentes del lugar de los hechos	56

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

Indice

6	El análisis químico-toxicológico en fluidos biológicos	57
6.1	Generalidades	57
6.2	Orientación del análisis toxicológico	60
6.2.1	Identificación de drogas en muestras del lugar de los hechos (formas sólidas).	61
6.2.1.1	Pruebas de toque para muestras sólidas (Test colorimétrico)	61
6.3	Procedimientos analíticos para la detección de anfetaminas y sus derivados en muestras de fluidos biológicos	64
6.3.1	Pruebas Presuntivas	63
6.3.1.1	Prueba de toque para muestras de orina (test colorimétrico)	64
6.3.1.2	Cromatografía en capa delgada	64
6.3.1.3	Ensayos inmunológicos	69
	Enzaimmunoanálisis (EMIT)	70
	Inmunoanálisis de polarización fluorescente (FPIA)	71
6.3.1.4	Cromatografía de gases (GC)	72
6.3.2	Prueba confirmativa	74
6.3.2.1	Cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas. (GC/MS)	75



F

Metilendioxitmetanfetamina (MDMA)

Indice

7	Pericia Médico –Legal Toxicológica	80
7.1	Importancia médico – forense	80
7.2	Delitos contra la salud.	81
7.3	El Perito Toxicológico y su procedimiento pericial	82
7.4	Ejemplo de Dictamen Pericial	84
	Conclusiones	86
	Glosario	88
	Apéndice 1	90
	Apéndice 2	93
	Apéndice 3	95
	Indice Bibliográfico	101

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

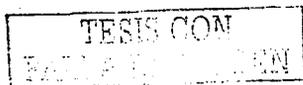
RESUMEN

Los problemas y repercusiones del abuso de drogas han despertado un interés universal, como un problema social y de salud pública.

Debido a la inquietud que despierta el saber lo poco que se conoce de la acción de la metilendioximetanfetamina (MDMA), droga descubierta desde 1914 con fines terapéuticos para uso anoréxico y que nunca salió al mercado, se manufacturó de forma clandestina a partir de los años 60's y se utiliza como droga de abuso.

Se realizó esta investigación que conjunta a la rama de la ciencia química con la importancia legal ante el creciente problema de drogadicción y en este caso del abuso de la metilendioximetanfetamina (MDMA), cuyos nombres en la calle son "Adán", "éxtasis" o "X-TC", es una droga sintética psicoactiva (que altera el sistema nervioso central) con propiedades alucinógenas y similares a las de las anfetaminas.

Desde el punto de vista químico -legal es sumamente importante conocer los mecanismos de acción, sus efectos sobre el organismo, así como su farmacocinética, y los diferentes métodos analíticos existentes para su identificación en fluidos biológicos.



Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

La Anfetamina, sintetizada desde 1887 es el compuesto prototipo de este grupo donde englobamos a la metilendioxianfetamina (MDA) fármaco de origen de la metilendioxitetanfetamina, es un análogo de la anfetamina. Las investigaciones han mostrado que la MDA destruye las neuronas productoras de serotonina, que regulan directamente la agresión, el estado de ánimo, la actividad sexual, el sueño y la sensibilidad al dolor (1,2,3).

Es probable que esta acción sobre el sistema productor de serotonina dé a la MDA sus supuestas propiedades causantes de intensificación de la experiencia sexual, tranquilidad y sociabilidad.

En experimentos de laboratorio, una sola exposición a la metanfetamina en dosis elevadas o el uso prolongado en dosis bajas destruye hasta un 50% de las células cerebrales que usan dopamina. Aunque este daño tal vez no sea aparente de inmediato, los científicos creen que con el envejecimiento o la exposición a otros agentes tóxicos, pueden aparecer síntomas de la enfermedad de Parkinson con el tiempo. Estos comienzan con falta de coordinación y temblores y a la larga pueden causar una forma de parálisis (1). Muchos de los efectos tóxicos de la MDMA para los usuarios son similares a los observados con el uso de anfetaminas. Entre los que están:

- Dificultades psicológicas, incluyendo confusión, depresión, problemas con el sueño, deseo vehemente de administrarse

TESIS CON
VALOR DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

drogas, ansiedad grave y paranoia* mientras se toma la MDMA y a veces varias semanas después de tomarla (se han notificado aún episodios psicóticos);

- Síntomas físicos como tensión muscular, apretamiento involuntario de los dientes, náusea, visión borrosa, movimientos oculares rápidos, desmayo y escalofrío o sudor.
- Aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, un riesgo particular para las personas con problemas circulatorios o cardíacos (1).

Los efectos subjetivos de la droga con actividad central dependen del consumidor, la dosis y la vía de administración.

La identificación de drogas de abuso en muestras biológicas, habitualmente orina, provee una herramienta legal para el estudio de su consumo (4).

Para la identificación en orina de los derivados de la anfetamina, la metodología es relativamente sencilla ya que la recuperación de la droga y su identificación por cualquiera de los métodos de cromatografía o de screening* son eficientes (5).

Ante el problema de drogadicción, es importante el del estudio del mecanismo de acción de la droga, la identificación y cuantificación de las anfetaminas en muestras biológicas (6).

* Glosario

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Uno de los fenómenos sociales contemporáneos que ha despertado un interés universal en el campo de la salud pública, es el que se refiere a las adicciones, de el cual puede continuar su progresión, si persiste la insuficiencia e ineficacia de los esquemas de abordajes que se dirigen contra este problema.

Para ello se requiere de integrar al personal profesional que actúe a partir de premisas científicas, apoyadas en fundamentos jurídicos que posibiliten una única y misma labor, en cuya visión converjan los principios y recomendaciones ofrecidas por los expertos medicinales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), relativas al creciente fenómeno de los Síndromes Adictivos. (6)

Según la OMS se entiende por fármaco o droga, toda sustancia que al administrarse en un organismo vivo, puede modificar una o más funciones de éste. Es un concepto intencionalmente amplio, pues abarca no solo los medicamentos destinados sobre todo al tratamiento de enfermos sino también a otras sustancias activas desde el punto de vista farmacológico. (7)

La mayoría de los químicos que se dedican a la investigación farmacéutica diseñan moléculas, a partir de productos de la naturaleza, pensando en sus aplicaciones médicas. Sin embargo, no todos los fármacos que se diseñan así, son exitosos y uno de los



Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

problemas que pueden presentarse, y que obligan a descartarlos, es que tengan muchos efectos secundarios. Entre esos fármacos hay algunos que son compuestos cuya estructura molecular tiende a repetir o incrementar los síntomas de las drogas naturales o sintéticas; éste es el origen de la mayoría de las llamadas "drogas de diseño" (8).

La metilendioxi metanfetamina (MDMA), conocida en el mundo de la adicción como éxtasis originalmente fue preparada en 1914 para reducir el apetito y combatir la obesidad. Como resultó poco efectiva para ello, se mantuvo en el olvido hasta la década de los 60's cuando se descubrió su capacidad para incidir en los procesos mentales. Comenzó a utilizarse por algunos psiquiatras y psicólogos para tratar de ayudar a personas con desórdenes psicológicos y emocionales hasta 1985, cuando se comprobó que al combinar los efectos estimulantes de las anfetaminas con un efecto alucinógeno propio, causaba más daño que beneficios. Precisamente esta última propiedad la convirtió en una droga de diseño pues permitió obtener juntos los efectos de algunos estimulantes y alucinógenos, en una sustancia que, entonces, era aceptada legalmente (6).

Es preciso definir operativamente tres términos que van a aparecer en el texto: por acciones farmacológicas, entenderemos las acciones de la droga sobre el organismo, por farmacocinética los efectos del organismo sobre la droga y farmacodinamia a los efectos en el organismo a nivel de sistema nervioso central y periférico (7).





Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

El estudio con propósitos forenses es el dominio del laboratorio de toxicología legal, se requiere de químicos que permitan precisar con certeza a que droga está habituado, si tal es el caso, mediante técnicas analíticas que dan resultado positivo o negativo y la confirmación de estas, como operaciones y experimentos de ciencia que sirvan de fundamento a un dictamen.

TRABAJO CON
VALORACION

Metilendioximetanfetamina (MDMA)



OBJETIVO GENERAL

Resaltar la importancia químico - legal del consumo de derivados anfetamínicos, principalmente la adicción a la metilendioximetanfetamina (MDMA).

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Revisar las propiedades físicas y químicas de la metilendioximetanfetamina (MDMA), consultadas y revisadas en la bibliografía .
- Revisar y actualizar la relación de la MDMA con los derivados anfetamínicos de acuerdo a la revisión bibliográfica.
- Describir con base en los aspectos farmacológicos de las anfetaminas las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la MDMA.
- Investigar bibliográficamente acerca de las alternativas analíticas existentes para la detección de anfetaminas en fluidos biológicos.
- Resaltar la importancia legal del consumo de derivados anfetamínicos, ante el creciente problema del abuso de drogas y en este caso de la adicción a la metilendioximetanfetamina (MDMA).



CAPÍTULO 1

ASPECTOS GENERALES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

viii

1. ASPECTOS GENERALES

1.1 Abordaje de las adicciones

El uso de drogas de abuso no es en sí un fenómeno ni nuevo ni moderno, y en el desarrollo de la historia el hombre ha utilizado drogas en función de varias necesidades. Sin embargo, la sociedad actual ha modulado su uso en relación con sus peculiares dinámicas socioculturales y desde luego también económicos.

Nuestra sociedad moderna se caracteriza, a este respecto, porque en ella coexisten simultáneamente diferentes modos de uso de drogas de abuso, desde las más tradicionales, hasta situaciones de dependencia.

Sobre el panorama de éste uso tradicional de las drogas de abuso en nuestra sociedad, en los años setenta, aparecieron "otras" drogas de abuso institucionalizadas ni aceptadas, y que al principio fueron violentamente rechazadas por el común de la sociedad(9).



1.2 Drogas de Diseño

Una siguiente fase en este proceso la constituyó la entrada en escena de un nuevo tipo de drogas de abuso comúnmente conocidas como **drogas de diseño o drogas de síntesis**, cuyo consumo refleja una tendencia que ya venía observándose hace años en Estados Unidos así como en otros países europeos y se ha extendido en nuestro país de modo preocupante durante los últimos años (6,8).

El término "drogas de diseño" fue utilizado por primera vez por Gary Henderson, farmacéutico de la Universidad de California, durante la década de los años sesenta para definir una nueva serie de drogas de abuso de distintas características farmacológicas, sintetizadas de forma clandestina y que guardaban gran semejanza tanto en su estructura química como en sus acciones farmacológicas con drogas psicoactivas más antiguas controladas y perseguidas internacionalmente (9).

Así, modificando ligeramente la estructura química de estas drogas se podía mantener sustancialmente sus efectos psicoactivos, evitando al mismo tiempo la persecución legal de su tráfico.

La sociedad actual al igual que ha sucedido a través de la historia, ha ido estableciendo las siguientes normas sobre el uso correcto



Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

o erróneo de las drogas admitidas e incorporadas al funcionamiento social:

- En qué momentos pueden o no consumirse,
- Como debe ser su consumo
- La aceptación o rechazo de ciertas consecuencias
- Como enfocar o enfrentar sus efectos indeseables.

Las principales drogas de síntesis están comprendidas en cuatro grupos farmacológicos:

1. Fenil-etil-aminas: derivados de anfetaminas
2. Opiáceos
3. Aril-hexil-aminas: fenciclidina y análogos
4. Derivados de metacualona

Las drogas de abuso importantes para el desarrollo de este trabajo son las sustancias psicoestimulantes ("up-pers") entre las cuales la más conocida, y que ha dado origen a diversos derivados es la d-anfetamina. (9,10)

1.3 Anfetaminas y sustancias derivadas: origen, evolución y tendencias de consumo

La anfetamina es una fenilsopropilamina de estructura química muy simple y multiplicidad de acciones biológicas, sintetizada en 1887 por Eledano. Su farmacología fue estudiada por primera vez por Barger y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Dale en 1910, pero el efecto estimulante psicomotor no fue reconocido hasta años después, en que Gordon Alles, un farmacólogo de San Francisco, resintetizó el fármaco en un intento de encontrar un sustituto para la efedrina en el tratamiento del asma (10).

Diffiere de la efedrina en que esta tiene un grupo hidroxilo en el carbono alfa y un grupo metilo en el nitrógeno amínico. (11)

Alles ingirió la nueva sustancia, describiendo sus efectos psicofarmacológicos euforizantes y sentimientos de energía y excitación (Alles 1933).

El consumo público de la d- anfetamina comenzó en la década de 1930 y fue incrementándose progresivamente. De 1930 a 1950 se utilizó ampliamente con fines medicinales, pero su consumo con otros fines se dispara durante la II Guerra Mundial, momento en que sus propiedades psicoestimulantes fueron explotadas por las potencias beligerantes con el fin de mejorar el rendimiento del personal militar civil. Durante las décadas de 1940 y 1950, con la introducción de toda una tecnología de síntesis química en la industria farmacéutica, se produjo un incremento muy importante del consumo de d- anfetamina por la población general con fines recreativos. El abuso de la d-anfetamina se ha caracterizado por afectar a sectores de población diversos, ha sido utilizada por estudiantes de bachillerato, universitarios para aumentar su rendimiento y concentración antes de los exámenes, por aquellos sectores que necesitan permanecer

TESIS CON
FALLA DE CARGEN



Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

en condiciones de alerta en situaciones de fatiga extrema, pilotos o conductores de camión y por atletas (10).

En los últimos años la producción y consumo de d-anfetamina y metanfetamina ha disminuido. La metanfetamina es un derivado de la d-anfetamina cuyas propiedades farmacológicas se estudian por primera vez en 1938 (Hautschild 1938). Recientemente se detectó su consumo por vía inhalatoria en una formulación fumable de metanfetamina (ice) de gran poder neurotóxico y adictivo. Además, se han introducido otras sustancias de abuso relacionadas estructuralmente con la d-anfetamina, drogas de diseño que incluyen derivados sustituidos en el anillo de la d-anfetamina y de la metanfetamina, tales como la 3,4-metilendioxi-anfetamina (MDA), en el argot "píldora del amor" y la más importante de las drogas de diseño la 3,4-metilendioxitetanfetamina (MDMA), conocida como éxtasis o también "Adón", entre otras (10).

1.4 Historia de Consumo de la Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

La MDMA, se sintetizó originalmente en los laboratorios farmacéuticos Merck de Alemania de manera casual en 1912 como subproducto de síntesis de un fármaco con posibles propiedades estípticas y vasoconstrictoras al que se llamó **Hidistranín**. Este fármaco, junto a su cadena completa de síntesis, se patentó en 1914, pero sin que fuera comercializado (9,10).

TRABAJE CON
FALLA DE ORIGEN



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

En la década de los setenta, se utilizó como coadyuvante en psicoterapia por diversos grupos de psiquiatras norteamericanos ya que reduce las barreras psíquicas y mejora la introspección(10).

Contrariamente a lo difundido por medios científicos y periodísticos, el MDMA nunca se evaluó en animales de laboratorio ni en humanos, o al menos no consta en la patente ni en los archivos de Merck, por lo que la idea casi generalizada de que se probó como posible fármaco anorexígeno, y que al no pasar las pruebas iniciales se desestimó su posible uso en terapéutica, es una de esas informaciones copiada de unos investigadores a otros y de artículo en artículo sin ningún fundamento. En 1914, al estallar la Primera Guerra Mundial, la investigación farmacéutica en Alemania se interrumpe y la MDMA pasa desapercibido hasta que en los años cincuenta el ejército norteamericano realiza ensayos toxicológicos en animales en la Universidad de Michigan dentro del proyecto de Inteligencia Militar MKULTRA. La MDMA nunca se evaluó en humanos durante la realización de estos experimentos debido a que un sujeto murió tras administrarle una sobredosis de MDA (9).

Los estudios clínicos de la MDMA se limitan a unos pocos ensayos incontrolados, enfocados principalmente a sus efectos psicoactivos (10).

Los efectos son diferentes a los de otras anfetaminas, ya que además de ser psicoestimulante producía una sensación de acercamiento a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

los demás, un mayor deseo de contacto con los otros, mayor facilidad de intimación, una mayor empatía. A estos efectos se los denominó entactógenos (12).

Los primeros indicios acerca del tráfico ilícito de MDMA surgen en 1970, por sus supuestas propiedades como afrodisíaco y pronto su utilización con fines recreativos alcanza una gran expansión en Estados Unidos (10).

La popularidad de la sustancia llegó a ambientes terapéuticos y a principios de los ochenta se intentaron aprovechar estas propiedades empatógenas durante sesiones de psicoterapia (12).

Tras más de una década de consumo minoritario en contextos terapéuticos, menos de un lustro de uso recreacional y unas 500.000 dosis consumidas con apenas ocho urgencias médicas relacionadas con su consumo (ninguna muerte), bastaron unas semanas de publicidad indiscriminada por los medios de comunicación, y la publicación de un artículo, donde se ponían de manifiesto las propiedades neurotóxicas de la MDA, cuando se administraba en dosis masivas a ratas de laboratorio, para que las autoridades norteamericanas de la DEA (Drug Enforcement Agency) en 1985, incluyeran a MDMA en la lista I de sustancias controladas.

Esto se hizo oficial en marzo de 1986. No sirvió de nada que un grupo de psiquiatras se manifestara en contra de esa decisión basándose en los resultados beneficiosos conseguidos por muchos pacientes

TESIS
FALLA DE ORIGEN



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

tratados con MDMA, ni que el propio juez de la DEA fallara a favor de la inclusión en la lista III, para hacer cambiar de opinión a las autoridades. En España esa decisión se hizo oficial el 30 de mayo del mismo año y al año siguiente en varios países Europeos se consideró como droga ilegal (9).

En el momento actual, la MDMA representa una de las sustancias de abuso más frecuentemente utilizada en ciertos sectores de la población (10).

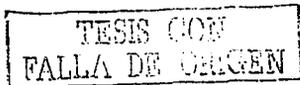
1.5 Expansión del Fenómeno del Uso-Abuso de la MDMA

Los factores socio culturales y psicológicos que influyen en su consumo y que son muy propios de nuestro momento son:

- ❑ Búsqueda de sensaciones gratificantes en forma rápida y programada en el tiempo.
- ❑ Compensación de fracasos en integración social.
- ❑ Facilitación del contacto interpersonal, afectivo.
- ❑ Y otros factores como la disminución de la tolerancia al malestar, y el esfuerzo.

Junto a estas hay también otras causas que han contribuido a su popularidad como son(9):

- ❑ Bajo precio



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

- ❑ Facilidad de acceso
- ❑ Facilidad de consumo
- ❑ Forma Farmacéutica
- ❑ Fama de droga segura
- ❑ Efectos farmacológicos

Las drogas de síntesis se presentan habitualmente en forma de comprimidos con colores e imágenes o logotipos llamativos. Se les denominan "pastillas" y a los que las consumen "pastilleros". Pueden venderse menos frecuentemente en forma de cápsulas. El acabado farmacéutico en la mayoría de casos es muy bueno. En la figura 1 pueden verse algunas pastillas, en las que los logotipos reproducen temas actuales o marcas conocidas. Se ingieren por vía oral, aunque algunos consumidores inhalan el polvo de las cápsulas (12).



Figura 1 "Pastillas" con logotipos de temas actuales o marcas conocidas.

TESIS CON
MARCA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Existen más de noventa presentaciones del éxtasis que, al parecer, son usadas de acuerdo con el tipo de sensaciones buscadas. Algunas son: Sex, Motorola, Mitsubishi, Fish, Calvin Klein, MacDonald, Adán, Pax, 007, 2000, 7 de diamantes, 8 y medio, Nike, Ninja star, Ámsterdam, Afrodita, Octagonal, Arrow, Panda, Rolex, Mariposa, Roll Roice, Shooter, Camel, Smile, Clover, Crown, Cu, Delfin, E, Euro, Ferrari, Fuego, Shunshine, Fox, Triángulo, Corazón, Ellas, Paloma, entre otras (13).

El contenido de las pastillas no siempre es el esperado. El consumidor a menudo asocia los diferentes colores, formas y logotipos de las pastillas a una sustancia, pero no siempre coincide. El contenido de las mismas es variable, pero la proporción de falsificaciones es baja, más de la mitad contiene MDMA, un 30% contienen otras feniletilaminas análogas (metilendioxietanfetamina MDE, metilendioxianfetamina MDA), y el resto otros psicoestimulantes (anfetamina o cafeína) o sustancias sin efectos psicoactivos. El contenido medio de MDMA de una pastilla es de 80 mg, con un rango entre 40 y 200 mg. En ocasiones las pastillas pueden contener anfetaminas alucinógenas o derivados con mayor peligrosidad.

Las pastillas se consumen los fines de semana en ambientes festivos y en compañía de amigos, en fiestas comúnmente llamadas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

"raves". (figura 2). Como ocurre con otras drogas es común el uso en la misma sesión de varias sustancias. Lo más frecuente es tomar una o más pastillas por sesión (promedio 1.5 a 2.5 pastillas, pero un 25% de los usuarios toman más de 4 pastillas) y junto con cannabis, alcohol y tabaco. Menos frecuentemente se asocian a cocaína, otras anfetaminas y algo menos a alucinógenos (12).

Metilendioximetanfetamina (MDMA)



Figura 2 Principales lugares de consumo entre los jóvenes. Fiestas "Raves"

¡ESSE COM
PALA DE UNGEN

1.6 Consumo en México (Etiología)

1.6.1 Estadísticas y Datos Actualizados

Por otra parte, es interesante analizar la evolución del consumo de este tipo de drogas en nuestro país. En 1988, el 3.33% de la población había probado drogas alguna vez en su vida, cifra que cinco años después, en 1993, se ubicara en 3.9%, pero que de manera alarmante subió hasta 5.27 % en 1998, lo que representa un aumento superior al 58% en solo 10 años o del 35 % en solamente cinco. A ese ritmo, para el 2003 se alcanzaría una cifra de entre 6.2% y 7.1% (8).

En el norte del país hay más consumidores que en el sur, y los lugares con mayores índices de consumo son en orden descendente: Tijuana (14.7%), Ciudad Juárez, Guadalajara, Ciudad de México, Monterrey y Matamoros (3.62%). Entre menores de edad, consumen más los niños que las niñas y en ambos casos se tiene una diferencia sensible si los menores viven en familia (4.5 %) que si ya no lo hacen (28%). Los estudiantes consumen menos (1.3%) que aquellos jóvenes que no estudian (4.2%). A nivel del país, esto implica que la deserción escolar (o falta de oportunidades para seguir estudiando) provoca que el consumo de drogas se triplique. La edad mínima a la que se ha detectado consumo de drogas es de cinco años, pero esos son casos aislados; en donde se dan patrones repetitivos de consumo es entre los 15 y los 18 años (8).

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Específicamente hablando de drogas de diseño, se ha detectado que el consumo de metanfetaminas aumentó, en un periodo de tres años (de 1994 a 1997) en más de 15 %.

Según estudios realizados por CONADIC, hay una gran incidencia de consumo de drogas en jóvenes cuyas edades fluctúan entre los 6 y 14 años de edad y se calcula que al menos 500 mil jóvenes mexicanos consumen alguna droga(8).

Un estudio realizado por los Centros de Integración Juvenil, sobre la información del consumo de metanfetaminas (como el éxtasis), señaló como cifra alarmante, que el 51% de jóvenes consideró que esa droga era la que más impacto tenía en su vida. Además, 36.7% la consideró su droga favorita. Esto sugiere que al menos la mitad de quienes prueban las anfetaminas se vuelven adictos a alguna droga, y la tercera parte de ellos las siguen consumiendo hasta que buscan ayuda profesional para rehabilitarse (8).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO 2

CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS
PSICOTRÓPICAS, PROPIEDADES FÍSICAS Y
QUÍMICAS DE LA
METILENDIOXIMETANFETEMINA (MDMA) Y
SUS ANÁLOGOS ANFETAMÍNICOS.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



2. CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS PSICOTRÓPICAS, PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LA METILENDOXIMETANFETEMINA (MDMA) Y SUS ANÁLOGOS ANFETAMÍNICOS.

2.1 Clasificación.

En México la prescripción y ventas de psicotrópicos, es decir fármacos de uso médico, llamados también psicofármacos a efecto de marcar una pertinente diferencia entre las sustancias de prescripción médica (reguladas) y las sustancias de abuso y adicción, la mayor parte de ellas ilegales, se encuentran regulados por la Secretaría de Salud a través de la Ley General de Salud. En ella se definen los mecanismos de comercialización a partir de su clasificación en 3 grupos de acuerdo con su capacidad para producir dependencia. Dicha lista de medicamentos, se muestra en el cuadro 2.1 con base a lo dispuesto por la Ley General de Salud en su modificación correspondiente al 7 de mayo de 1997 (versión actual), donde se determina que integran los grupos a que se refiere dicha Ley en sus fracciones I, II, y III (6).

La Clasificación según la Secretaría de Salud publica en el Diario Oficial de la Federación las Normas Oficiales Mexicanas, que expiden las resoluciones sobre el otorgamiento de autorización sanitaria en el título duodécimo de control sanitario de productos y servicios y de su importación y exportación, en el Capítulo VI de sustancias

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

psicotrópicas, en los artículos 244 y 245, en donde se indica la relación con las medidas de control y vigilancia (14).*

1. las sustancias psicotrópicas que tiene valor terapéutico escaso o nulo y que, por ser susceptibles de uso indebido o abuso, constituyen un problema especialmente grave para la salud pública, entre otras son:

Cuadro 2.1 Clasificación de sustancias psicotrópicas de interés

Denominación Común Internacional	Otras Denominaciones Comunes o Vulgares	Denominación Química
NO TIENE	MDA	3,4-metilenodioxianfetamina
TENANFETAMINA	MDMA	dl-3,4-metilendioxi-n-a-dimetilfeniletilamina.
NO TIENE	MMDA	dl-5-mefoxi-3,4-metilendioxi-a-metilfeniletilamina.

* Se seleccionaron solo las sustancias de interés para la redacción de este trabajo.



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

II. Las que tienen algún valor terapéutico, pero constituyen un problema grave

ANFETAMINA
METANFETAMINA

III. Las que tienen valor terapéutico, pero constituyen un problema para la salud pública, y que entre otros son:

EFEDRINA

IV. Las que tienen amplios usos terapéuticos y constituyen un problema menor para la salud pública, y son:

NOR-PSEUDOEFEDRINA (+) CATINA

2.2 PROPIEDADES GENERALES DE LOS ANÁLOGOS ANFETAMÍNICOS

Con esta denominación se agrupan un conjunto de fármacos simpaticomiméticos y estimulantes del Sistema Nervioso Central, cuyo patrón propiamente dicho lo constituyen las anfetaminas, sustancias derivadas de la fenilisopropilamina y que se caracteriza por la estimulación mencionada.

Actualmente no son fármacos de uso psiquiátrico, si lo fueron en su momento. Pero nos ocuparemos de ellos por su toxicidad y por la frecuencia con que podemos encontrarlos con ellos en el mundo de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

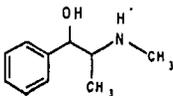
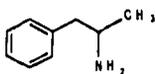
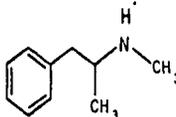
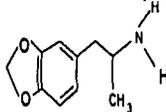
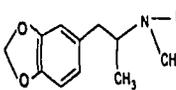
las adicciones. A ello hay que añadir el reciente resurgimiento de algunos derivados anfetamínicos particularmente activos y que se han extendido entre la población joven con elevado riesgo de efectos secundarios y toxicidad en sí misma (3).

Los derivados anfetamínicos incluyen a la anfetamina y las diferentes sustituciones sobre el nitrógeno, como la metanfetamina, y la metilendioximetanfetamina (2).

En el cuadro 2.3 se describen las propiedades físicas y químicas de estos derivados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3 Propiedades Físicas y Químicas de los derivados antelmínticos [Bibliografía: 3,15,16,17]

Nombre	Estructura Química	Nombre Químico	Características físicas	Punto Fusión	pH	pKa
Efedrina $C_{10}H_{15}NO$ Peso Molecular 165.24 g		α-1-metilamono etilbencilalcohol 2-metilaminopropano α-1-metilaminoetilbenceno metanol	Cristales blancos Soluble en agua, alcohol al 95 %, cloroformo e insoluble en éter.	79° C	6	9.6
Antelamina $C_9H_{13}N$ 135.20 g		α-metilbencenolamina; di-α-metilfenilamina; 1-fenil-2-aminopropano; β-aminopropilbenceno	Cristales blancos Solubles en agua, alcohol, éter, cloroformo y soluciones ácidas.	200- 203°C	4	9.7- 9.9
Metanfetamina $C_{10}H_{13}N$ 149.24 g		d-N-metilantelamina; d-dioxifedrina; d-desoxifedrina; 1-fenil-2-metilaminopropano; d-fenilisopropilmetilamina; metil-β-fenilisopropilamina	Cristales Solubles en agua, alcohol, cloroformo, insoluble en éter	170- 175°C	Base débil	Base Débil
Metilendioxianfetamina (MDA) $C_{10}H_{13}NO_2$ 179.22 g		α-metil-1,3-benzodioxol-5- etanamina 3,4-metilendioxianfetamina 3,4- metilendioxifenilisopropilamina	Cristales Solubles en cloroformo y diluido en ácido acético	180- 181°C	Base débil	Base débil
Metilendioximetanfetamina (MDMA) $C_{11}H_{15}NO_2$ 193.25 g		3,4-metilendioximetanfetamina; N-metil-3,4- metilendioxifenilisopropilamina; d-desoxifedrina;	Cristales soluble en isopropanol/eter	100 - 110°C	Base débil	9.9

FALLA DE CALIBRE

CAPÍTULO 3

FARMACOCINÉTICA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



3. FARMACOCINÉTICA

3.1 Farmacocinética de la MDMA

La farmacocinética estudia la *absorción, distribución, biotransformación y eliminación* de los fármacos; los factores mencionados, junto con la dosis, son los que rigen la concentración del producto medicamentoso en sus sitios de acción y, en consecuencia, la intensidad de sus efectos en función del tiempo. Muchos principios básicos de bioquímica y enzimología y otros de tipo físico y químico que rigen la transferencia activa y pasiva y la distribución de la sustancias, medicamentos de moléculas pequeñas y proteínas a través de las membranas biológicas, pueden aplicarse fácilmente para la comprensión de este importante aspecto de la farmacología (18).

Para que una droga llegue al lugar donde debe actuar, tiene que atravesar varias membranas corporales (19).

La MDMA es una droga que tiene buena absorción por todas las vías donde se administre (Figura 3). La más común es la vía oral en forma de tabletas o cápsulas (Figura 4). Otras vías, que se han reportado anecdóticamente, son la inhalatoria, esnifado (Figura 5), intravenosa y la intravaginal. Atraviesa bien todas las barreras orgánicas por su liposolubilidad, de ahí su efecto en el Sistema Nervioso Central (13).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxiacetanfetamina (MDMA)

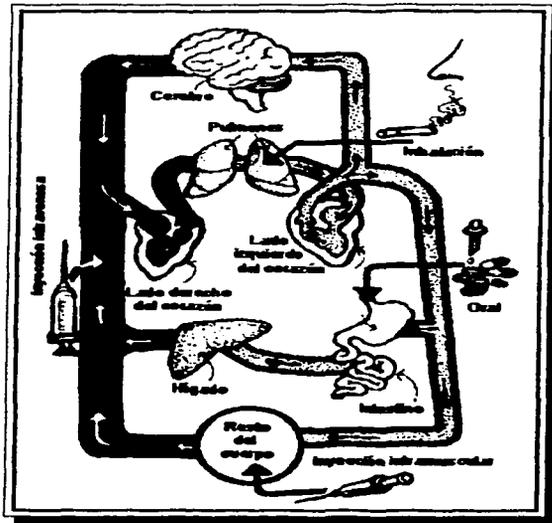


Figura 3 Esquemas de las vías de administración y distribución de las drogas. Diferentes vías de administración de drogas enterales o parentales (Inhalación, intramuscular, intravenosa). Una vez dentro del cuerpo, la droga se distribuye por medio de la sangre a los diversos órganos y sistemas (20).



Figura 4. Administración vía oral

Figura 5. Administración por esnifado



Todos los procesos mencionados anteriormente sobre todo las vías de administración y las barreras que tiene que atravesar la droga , nos llevan al reconocimiento de los parámetros farmacocinéticos especificados en cuadro 3.2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.2 Características farmacocinéticas de la anfetamina y sus derivados (Bibliografía 3,7,12,21,22,23)

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

Farmacocinética comparada de la anfetamina y sus derivados							
Sustancia Administrada por vía oral	Características liposolubles	Metabolismo Hepático por la vía del citocromo P450 y otras otras isoenzimas producen los metabolitos		Concentración Plasmática máxima	T _{1/2} (horas)	Duración del efecto	Eliminación en orina de forma inalterada
Anfetamina	Atraviesa barrera hematoencefálica y placenta	p-hidroxietfedrina Ac. Benzoico	0.4% 23%	2 horas como máximo	6-12	Desde 30-45 minutos hasta 4-6 horas	15-20 %
Metanfetamina	Atraviesa barrera hematoencefálica y placenta	p-hidroxietfedrina hidroxietfedrina anfetamina	15% 7%	2 horas	10-15	Desde 30-45 minutos hasta 4-6 horas	40-45 %
MDMA	Atraviesa barrera hematoencefálica y placenta	Metilendioxi anfetamina (MDA) dihidroximetanfetamina (HHMA) 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA) 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA)	5-10% 60-70%	1-2 horas	9	Desde 30-45 minutos hasta 4-6 horas	20-50%

Metilendioxiimetanfetamina (MDMA)



El metabolismo es un proceso farmacocinético importante por lo que es necesario visualizar las reacciones químicas que involucra en los siguientes esquemas.

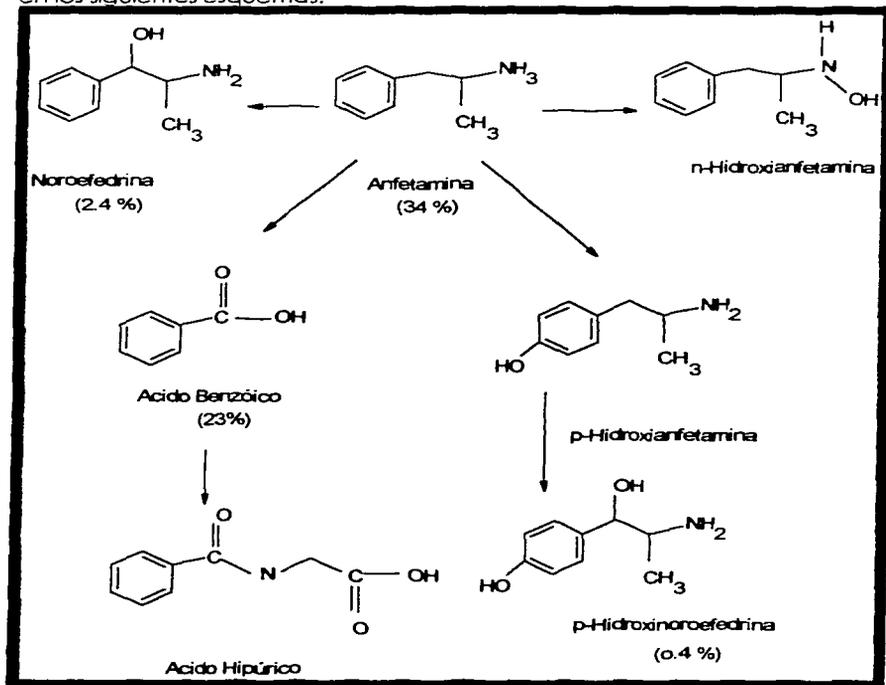


Figura 6. Metabolismo de las amfetaminas en humanos (22).

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

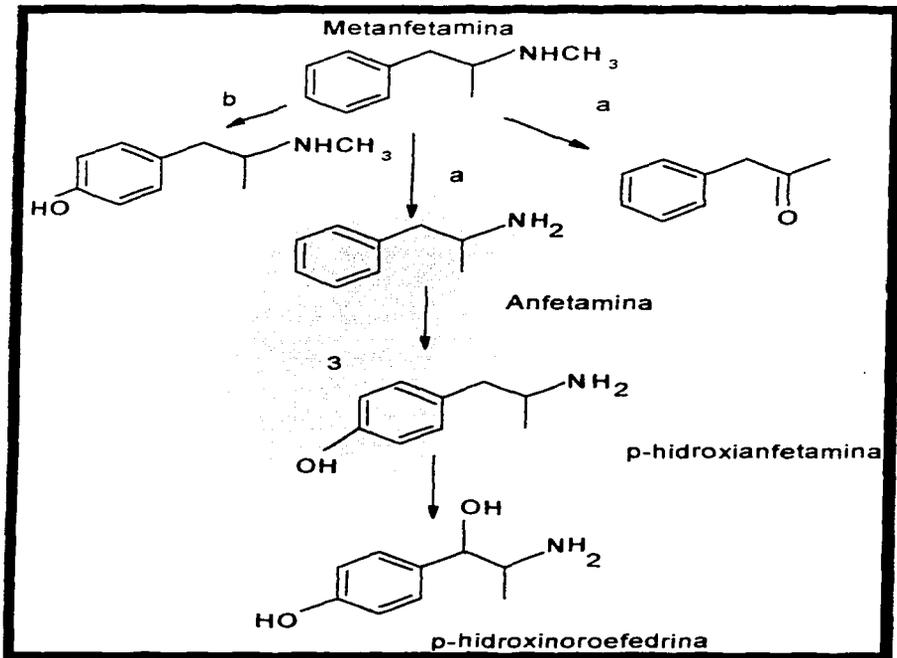


Figura 7. Metabolismo de la Metanfetamina (21).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

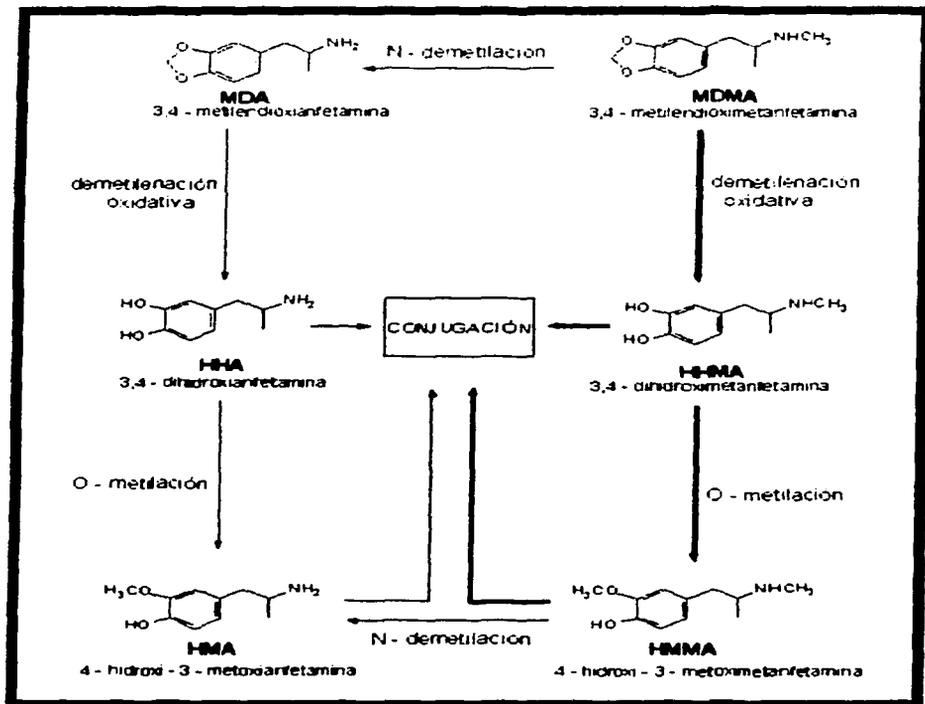


Figura 8. Principales vías metabólicas de MDMA (12). En donde N-demetilación se considera también como N-desmetilación

TRIPLO
COP
CUBEN



Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

En la figura 8 se muestran las principales vías metabólicas de la MDMA. La desmetilación a dihidroximetanfetamina (HHMA) se produce en un 60-70% por la acción del isoenzima 2D6 del citocromo P-450 hepático (CYP 2D6) y el resto por el CYP 3A4 y CYP 1A2 (10,12,24).

Parece existir una farmacocinética no lineal para la MDMA, es decir que la concentración plasmática no es proporcional a la dosis administrada, existiendo una tendencia a la acumulación a dosis altas (23, 24). Esto se debe a que la MDMA o alguno de sus metabolitos actúan como inhibidores enzimáticos del CYP 2D6. Se inhibiría por ello de forma parcial la biotransformación de MDMA a 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HHMA), y se demuestra al administrar dos dosis consecutivas de MDMA. La primera impide la formación de HHMA tras la segunda dosis y además aumentan las concentraciones de MDMA de forma desproporcionada entre un 20-40% (5). Es posible que otros inhibidores del CYP 2D6 (fluoxetina por ejemplo) modifiquen el metabolismo de la MDMA, pero también que la MDMA modifique a su vez el de otros sustratos de esta isoenzima. No existen hasta la fecha datos experimentales en humanos de estas interacciones(12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO 4

FARMACODINAMIA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

27-A

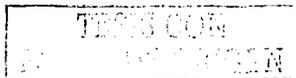


4. FARMACODINAMIA

4.1 Mecanismo de acción de la MDMA.

El mecanismo de acción de la MDMA y derivados es similar al de la anfetamina, actúan liberando las monoaminas noradrenalina, dopamina y serotonina al espacio sináptico. La diferencia es que mientras que la anfetamina tiene más acciones dopaminérgicas y adrenérgicas que serotoninérgicas, las drogas de síntesis parecen ser más activas en la transmisión serotoninérgica y menos en la dopaminérgica y adrenérgica. En todo caso ni la una ni las otras son del todo selectivas (12).

En las neuronas que contienen monoaminas, el neurotransmisor que se ha formado, por ejemplo la serotonina, está almacenado en unas vesículas situadas en la proximidad de la sinapsis. Cuando llega un impulso excitatorio se libera el contenido de muchas de estas vesículas a la sinapsis y así el neurotransmisor puede unirse a los receptores postsinápticos para proseguir el estímulo o bien a los receptores presinápticos (en la propia neurona que los ha liberado y encargados de regular la cantidad de neurotransmisor que debe liberarse). La acción de las monoaminas liberadas termina al recuperarse una gran parte de ellas mediante una proteína transportadora encargada de tomarlas del espacio sináptico e introducirlas de nuevo en el citoplasma (recaptación o "uptake"). A este transportador se le denomina SERT si se trata de neuronas





Metilendioximetanfetamina (MDMA)

serotonérgicas o DAT en las neuronas dopaminérgicas. Desde el citoplasma se introduce de nuevo en las vesículas de almacenamiento mediante otro sistema transportador vesicular (VMAT-2). Parece ser que las anfetaminas y drogas de síntesis son capaces de invertir el flujo de estos dos transportadores, de manera que se vacía el contenido vesicular al citoplasma y después se libera de allí a la sinapsis. Producen por ello una liberación de monoaminas (12).

Como ambos tipos de sustancias parece que penetran en la neurona mediante los mencionados transportadores de membrana, pueden además interferir en la recaptación y por ello actúan como inhibidores de la misma. Mientras que la MDMA y derivados se unen principalmente al transportador SERT frente al DAT (constantes de afinidad de 0.35mM y 1.14mM, respectivamente), las anfetaminas lo hacen más al transportador DAT que al SERT (constantes de afinidad de 0.13mM y 4.51mM, respectivamente). A pesar de esta relativa selectividad, la cantidad total de dopamina liberada por la MDMA es superior a la de serotonina al existir más neuronas dopaminérgicas que serotonérgicas (12).

La MDMA además inhibe la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa que es el paso limitante de la síntesis de serotonina. (Figura 9) (12).

De esta manera, la MDMA provoca una liberación muy importante de serotonina, impide su recaptación y produce rápidamente un

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

agotamiento de las reservas vesiculares que se agrava por la disminución de su síntesis. El resultado es un aumento inicial de la serotonina que se acompaña de una disminución tras unas 2-4 horas y que persiste durante más de 24 horas ,como efectos agudos a corto y largo plazo, presentados en el cuadro 4.1

Además tienen cierta actividad como inhibidores de la monoamino oxidasa A (MAO-A). La MDMA y derivados son también agonistas de los receptores adrenérgicos alfa₂, receptores muscarínicos M₁ y serotoninérgicos 5-HT₂ (12).

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

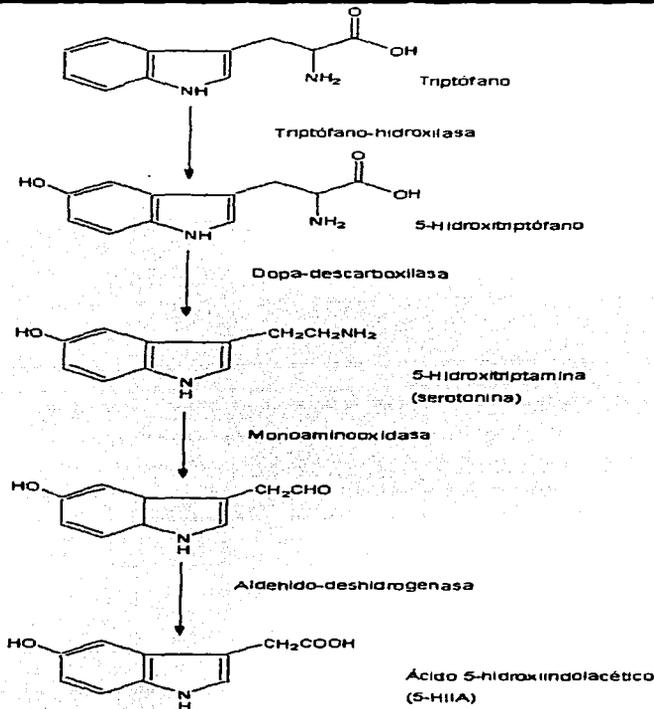


Figura 9. Síntesis y metabolismo de Serotonina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

Cuadro 4.1. Consecuencias a corto y largo plazo tras una dosis de MDMA

Efectos agudos (24 horas):

Incremento inmediato de la concentración sináptica de serotonina

Produce estimulación de receptores postsinápticos

Disminución rápida de serotonina y metabolitos (ácido 5-hidroxiindolacético, 5-HIAA).

Disminución de la actividad de la triptófano hidroxilasa

Recuperación de las concentraciones de serotonina y 5-HIAA en 24h.

No se observa una pérdida de transportador de membrana de serotonina

Efectos a largo plazo (>36 horas): *neurotoxicidad*

La recuperación inicial de las primeras 24 horas

Persiste la disminución de la actividad de la triptófano hidroxilasa

Disminución de la densidad del transportador de membrana de serotonina (SERT)

Disminución de la densidad de terminales axónicos finos terminales (neurodegeneración). Crecimiento compensatorio anómalo de axones proximales

Los cambios se previenen con la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina

Recuperación lenta (meses o años) de algunos de los parámetros alterados



Metilendioxitmetanfetamina (MDMA)



Su mecanismo de acción parece explicar la aparición de un fenómeno de tolerancia aguda. Así en animales de experimentación la tolerancia se observa tras la segunda dosis, a esta tolerancia rápida o aguda se le denomina taquifilaxia. En animales de experimentación el uso de anfetaminas y cocaína se asocia también al fenómeno contrario, es decir la aparición de sensibilización, que se manifiestan con la aparición de convulsiones tras la administración repetida de dosis que previamente no producían este efecto. No se conoce el mecanismo implicado en este fenómeno pero se sugiere que existiría una disminución de la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos presinápticos (D_2) que se acompañaría de un aumento de la liberación de dopamina y una mayor sensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos (D_1). En humanos las anfetaminas pueden producir cuadros de psicosis aguda tras su administración repetida, se postula que este efecto podría ser debido a un fenómeno de sensibilización. Parece demostrado que los sujetos dependientes de metanfetamina presentan una disminución en el número de receptores de dopamina del tipo 2 (D_2) cerebrales (12).

4.2 Efectos farmacológicos

A continuación se describen los principales efectos farmacológicos inducidos por la MDMA en humanos agrupados en aparatos y sistemas. Como ocurre con la mayoría de drogas de abuso, algunos de los efectos farmacológicos son buscados por los consumidores





Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

(euforia, bienestar) y otros son claramente efectos indeseables y pueden ser además manifestaciones de intoxicación.

Las drogas de síntesis producen efectos euforia y psicoestimulación, aumento de la empatía y alteraciones leves de las percepciones. Tras una dosis única de 75-100 mg los efectos se inician a los 30-45 minutos, son máximos a las 1-2 horas y persisten hasta 4-6 horas tras la administración (12, 25,26).

El efecto buscado es la euforia, la sensación de bienestar y placer, los efectos psicoestimulantes incluyen un aumento de la energía, locuacidad, disminución del sueño y del apetito. Los usuarios refieren la inducción de un estado emocional positivo, agradable, que se caracteriza por un aumento de la empatía y de la capacidad de intimar con los demás, una mayor facilidad para la comunicación y para las relaciones interpersonales, son los denominados efectos entactógenos. No son sustancias afrodisíacas aunque parece que aumentan la sensualidad. A diferencia de la anfetamina, no mejoran el rendimiento psicomotor ni la concentración, e incluso podrían empeorarlos a dosis elevadas. En cuanto a los efectos sobre las percepciones lo más frecuente es una cierta hipersensibilidad sensorial (frecuentemente de tipo táctil), alteraciones del cromatismo visual con cambios en la intensidad de los colores, alteraciones de la percepción subjetiva del tiempo o una mayor agudeza auditiva. No son sustancias alucinógenas, aunque existen descripciones de estos efectos en algunos casos de intoxicación o cuando se han

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

administrado dosis muy elevadas. Al desaparecer los efectos euforizantes aparece sensación de bajón intenso, fatiga y desgana. Muchos sujetos permanecen toda la semana en este estado disfórico hasta que vuelven a consumir la droga durante el fin de semana (12,25,27).

Producen una estimulación del sistema nervioso simpático con incremento del diámetro pupilar (midriasis*) que puede causar visión borrosa y mayor sensibilidad a la luz, sequedad de boca, sudoración, temblor, tensión mandibular (trismo*), movimientos masticatorios o rechinar de dientes (bruxismo*) y un ligero aumento de la temperatura corporal. Aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca (palpitaciones o taquicardia). La mayoría de estos efectos son considerados por los usuarios como indeseables (12,26,28,29).

Pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de prolactina, cortisol, la hormona adenocorticotrófica (ACTH), y vasopresina (hormona antidiurética)(28). Parece que tras la administración de dosis única de MDMA se pueden producir una inmunosupresión reversible (reducción de linfocitos CD4) pero que persiste posiblemente unos días tras dosis repetidas, no se conocen sus efectos inmunológicos en consumidores crónicos (12,30). No están claros sus efectos sobre el embarazo. Hay comunicaciones de un aumento de la incidencia de malformaciones pero también datos

* Glosario





Metilendioximetanfetamina (MDMA)

contrarios. En todo caso como ocurre con el resto de sustancias no se recomienda su uso en embarazadas.

4.3 Efectos indeseables agudos

Los efectos indeseables son en parte consecuencia de los efectos farmacológicos. Los consumidores explican que además de los efectos deseados aparecen siempre algunos efectos molestos o indeseables. Estos parecen relacionados con la dosis. Pueden aparecer en cualquier momento, de modo que dosis bien toleradas un día pueden no serlo otro día y provocar efectos indeseables.

Debe tenerse en cuenta que muchos consumidores toman en una misma noche varias pastillas junto a otras sustancias. En ocasiones es difícil discernir la causa de la toxicidad.

A nivel cardiovascular pueden causar hipertensión arterial, taquicardia, arritmias graves, isquemia miocárdica (angina) e infarto agudo de miocardio (5). Puede observarse cefalea, temblor, tensión muscular y mandibular, vértigo, ataxia, y distonias*. Se ha descrito la aparición de convulsiones y coma, así como de hepatitis tóxica grave con necrosis hepática que puede obligar a un trasplante de hígado. Además se han atribuido a la MDMA la aparición de anemia aplásica, retención urinaria secundaria a la estimulación alfa-adrenérgica sobre las fibras del cuello vesical, afectación de la unión

* Glosario



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

temporomandibular, erosión dental y dolor miofacial. A nivel digestivo pueden aparecer náuseas y vómitos (12,31).

A nivel psicológico puede aparecer disforia, insomnio, irritabilidad, agitación, hostilidad y confusión. Con las anfetaminas es frecuente la aparición de agresividad que resulta en actos violentos y conductas de riesgo. Los trastornos psiquiátricos se comentan con detalle en otros apartados e incluyen ansiedad, crisis de angustia, ideas delirantes o de referencia de tipo paranoide y alucinaciones. Como se ha comentado, al desaparecer los efectos euforizantes o al cesar el consumo, aparecen típicamente efectos residuales entre los que se destacan fatiga, dificultad para concentrarse, anorexia, abulia/apatía, insomnio, pérdida de memoria, desgana para trabajar, estudiar, irritabilidad, depresión, dolores musculares y falta de deseo sexual. Estos síntomas desaparecen en unos días pero incluso pueden prolongarse de lunes a viernes, hasta que se vuelve a salir de marcha (12, 31,27).

Entre los efectos potencialmente mortales destacan la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia intracranial, el infarto cerebral y la trombosis del seno venoso cerebral. Como posibles mecanismos se han implicado, por un lado, la hipertensión aguda que produce la MDMA, la posible inflamación de los vasos craneales y, también, la deshidratación que a menudo sufren los consumidores de éxtasis, que podría producir una trombosis cerebral (12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

La deshidratación, suele producirse debido a las altas temperaturas de los lugares habituales de consumo y al elevado gasto calórico por el esfuerzo de bailar de los consumidores. En este sentido, se aconseja la ingesta abundante de agua para evitar este efecto indeseable. Sin embargo, se han descrito casos de edema cerebral e hiponatremia dilucional secundarios a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), tras consumo de MDMA junto a grandes cantidades de agua. Como se ha comentado anteriormente se sabe que la MDMA puede estimular la secreción de la citada hormona(12).

Otras alteraciones graves son el golpe de calor, el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico (ver intoxicación). Este último debe a un exceso de serotonina en el SNC, generalmente se observa tras la administración de dos o más fármacos con acción serotoninérgica. Clínicamente cursa con al menos tres de los siguientes síntomas: confusión, fiebre, temblores, diaforesis, ataxia, hiporreflexia, mioclonías o diarrea (12, 27,31).

4.4 Efectos indeseables a largo plazo

En ratas y monos la administración de metanfetamina, MDMA, MDA y MDE produce alteraciones neuronales compatibles con un efecto neurotóxico. Los cambios incluyen una disminución de serotonina y de su metabolito el ácido 5-hidroxiindolacético o de dopamina (metanfetamina), reducción de los lugares de recaptación, la

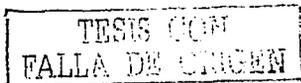
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

inhibición de la actividad de enzimas implicadas en la síntesis del neurotransmisor (tirosina hidroxilasa para la dopamina y/o triptófano hidroxilasa para la serotonina) y alteraciones morfológicas en las neuronas. Los cambios estructurales en las neuronas se observan en los axones, e incluyen la aparición de varicosidades, y una disminución y empobrecimiento de los mismos. En el caso de la metanfetamina puede producirse cierta regeneración de las neuronas dopaminérgicas afectadas transcurridos 18 meses. También se ha descrito la aparición de muerte neuronal por apoptosis*. Se puede producir por tanto pérdida completa de estas neuronas en corteza frontal, hipocampo y estriado en ratones. La fenfluramina y la dexfenfluramina provocan una neurotoxicidad similar a la de la MDMA (12,27,32).

Tras una dosis neurotóxica de MDMA aparecen distintos cambios, unos agudos y que se recuperan en aproximadamente 24 horas y otros que aparecen algo más tarde y que se prolongan durante largo tiempo y se consideran crónicos. (Ver Cuadro 4.1) Una semana después de la administración se observa una alteración de los axones largos y finos de las neuronas serotoninérgicas. Se inicia después una regeneración que es máxima a los 3-6 meses. Se forman nuevas ramificaciones de los axones cortos, que tienen un aspecto anómalo, pero los axones largos no se regeneran aún después de transcurrir 7 años en monos. Estos cambios no se acompañan de

* Glosario





Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

alteraciones conductuales perceptibles en los animales. Los lugares anatómicos afectados son el neocórtex, hipocampo, núcleo caudado, putamen y algunos núcleos talámicos (12, 32, 33).

La MDMA sólo parece provocar neurotoxicidad cuando se administra por vía parenteral u oral, pero no se produce si se administra directamente (por vía intracerebral) en las zonas susceptibles de ser afectadas. Esto sugiere que la sustancia neurotóxica sería un metabolito tóxico de la MDMA, la serotonina o la dopamina. Se ha sugerido el papel de metabolitos con estructura catecol o quinonas. La hipertermia inducida por todas las amfetaminas también parece jugar algún papel, al aumentar la temperatura ambiental aumenta la toxicidad y al descendería esta disminuye (12).

No se conoce de forma definitiva el mecanismo de la neurotoxicidad de la MDMA. Se han sugerido distintas hipótesis pero parece que la dopaminérgica sería la más posible. Se basa en las siguientes evidencias: la MDMA produce una liberación aguda de serotonina y dopamina a la que sigue una depleción de los depósitos neuronales de serotonina. La serotonina liberada en el espacio sináptico activa receptores 5-HT_{2A/2c} localizados en interneuronas gabérgicas resultando de ello una disminución de la transmisión inhibitoria por GABA y un incremento de la síntesis y liberación de dopamina. La acumulación de dopamina posibilita que pueda ser transportada a las terminales serotoninérgicas deplecionadas. La dopamina es

TESIS CON
FALLA DE SERGÉN

Metilendiofetamina (MDMA)

entonces desaminada por la MAO-B y se forman radicales libres, que podrían ser los responsables de la peroxidación lipídica y la destrucción selectiva de las terminaciones serotoninérgicas. La hipertermia inducida por la MDMA puede favorecer la degeneración axonal (12).

Como se ha comentado la toxicidad general y la neurotoxicidad por MDMA y otros derivados anfetamínicos parece influenciada por la temperatura ambiental. La dosis letal media (DL₅₀) es menor cuando la sustancia se administra a animales que están en jaulas con otros muchos (hacinados o agregados) en comparación a cuando se administran a animales en solitario. A este fenómeno se le denomina toxicidad por agregación. Se considera que los animales hacinados (agregados) tienen menor capacidad de disipación de calor y podrían presentar hipertermia con mayor facilidad tras la administración de estimulantes. En animales estabulados* a bajas temperaturas o a los que se ha administrado sustancias antitérmicas, se bloquean parcial o totalmente los efectos neurotóxicos de la MDMA. Las reacciones hipertérmicas en humanos se ha relacionado con este fenómeno de agregación (lugares muy concurridos o multitudinarios, ejercicio intenso por el baile, mucho calor ambiental, deshidratación) (12).

Los efectos neurotóxicos, claramente demostrados en animales, son motivo de gran preocupación por su posible extrapolación en

* Glosario

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

humanos. En animales la toxicidad a largo plazo se induce por una dosis única de 20 mg/kg o de 5 mg/kg dos veces al día durante cuatro días. ¿Qué dosis sería la equivalente en humanos?. Esta pregunta es objeto de polémica, mientras que para algunos autores la dosis neurotóxica en humanos estaría entre 1.4-5.6 gramos tomados en cuatro días (14-56 pastillas), otros sugieren que una dosis única de 1.4 mg/kg o una pastilla de 100 mg sería suficiente para provocar neurotoxicidad (32,33).

Cada día aparecen más trabajos que sugieren la posible neurotoxicidad en humanos. Parece que los consumidores de MDMA presentan una reducción de la concentración de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo, una disminución en el transportador responsable de la recaptación (SERT), una respuesta alterada a la administración de agonistas serotoninérgicos y concentraciones más bajas de prolactina. Si la alteración serotoninérgica producida por la MDMA es muy importante, sería lógico esperar alteraciones a largo plazo en algunas de las funciones reguladas por las neuronas afectadas, en especial trastornos psiquiátricos y alteraciones cognitivas. Desgraciadamente la mayoría de comunicaciones son de estudios transversales y no existe un seguimiento evolutivo (12,27,31).

Existen comunicaciones sobre un posible incremento de la presencia de patología psiquiátrica en consumidores de éxtasis, pero los datos son escasos y no del todo concluyentes, se han descrito depresión, trastornos psicóticos, trastornos cognitivos, episodios bulímicos,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

dificultad sobre el control de los impulsos, ataques de pánico y fobia social. También se ha asociado el uso recreacional de éxtasis a ciertos déficits de memoria. Cuando se han comparado en varios estudios muestras de consumidores recreacionales de éxtasis con grupos controles (sujetos no consumidores) se han encontrado una relación entre la historia del consumo de éxtasis con una pérdida de memoria reciente (evocación de palabras, ideas e historias). En un par de estudios, en los que se ha seguido un grupo de sujetos que dejaron de consumir éxtasis hace un año, se ha observado una normalización de la densidad del transportador y una mejoría de la secreción de cortisol, pero persiste la alteración en la secreción de prolactina y la afectación de la memoria. No se conoce por tanto de forma definitiva si estos trastornos pueden mejorar o empeorar con el tiempo, ni si son temporales o definitivos o si son reversibles o irreversibles (12,27,31,33,34).

4.5 Uso terapéutico

Las indicaciones terapéuticas actuales de las anfetaminas son muy reducidas. No se recomiendan para reducir el hambre en el tratamiento de la obesidad. Las dos únicas indicaciones para su uso son el tratamiento de la narcolepsia y del déficit de atención infantil. En estos niños la sustancia más utilizada es el metilfenidato.

Aunque la MDMA se utilizó como coadyuvante en sesiones de psicoterapia, las evidencias de su utilidad clínica son débiles (1,6). No

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxitmetanfetamina (MDMA)

se conoce su posible utilidad terapéutica aunque la neurotoxicidad es un factor limitante de su uso clínico. Recientemente se han autorizado en España y los Estados Unidos dos ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la MDMA como coadyuvante durante las sesiones de psicoterapia en pacientes afectados de estrés postraumático (12).

4.6 Abuso, dependencia y abstinencia

Existen algunas diferencias y similitudes entre las anfetaminas y la MDMA. Las anfetaminas actúan en animales como reforzadores muy potentes y producen dependencia física. Las drogas de síntesis son autoadministradas en animales pero son menos reforzadoras que las anfetaminas.

Inicialmente las anfetaminas se consumen a dosis única y producen euforia y activación de los sistemas de recompensa (fase de inicio). Cuando aumenta el consumo (fase de consolidación) aparece tolerancia que puede superarse con aumentos de las dosis o cambiando la vía de administración. En esta etapa se inicia la depleción de dopamina. La tolerancia se va incrementando y se inicia el consumo en forma de atracones (en inglés son los binges) para poder mantener la euforia. El atracón dura unas 12-48 horas y termina con el agotamiento del sujeto, que precisa varios días para recuperarse. En esta fase los niveles de dopamina están muy disminuidos y posiblemente existe alteración neuronal. (12,31).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

Algunos consumidores de MDMA refieren una autolimitación en el consumo, argumentando que el uso reiterado produce una disminución de los efectos agradables y un aumento de los desagradables. Esto podría indicar la aparición de tolerancia para determinados efectos de esta sustancia. Tampoco se ha podido especificar un cuadro de dependencia física ni la aparición de necesidad irresistible de consumo (craving). (12,31).

El cese brusco del consumo crónico de anfetaminas se caracteriza por la aparición de un síndrome de abstinencia con distintas fases.

La inicial (crash) comienza a las pocas horas y dura hasta los 9 días. Aparece disforia, depresión, anergia, agitación, ansiedad, insomnio, hipersomnolencia, hiperfagia y un intenso deseo de consumir. La fase intermedia o de abstinencia aparece entre 1 y 10 semanas. Al principio se manifiesta con fatiga, falta de energía, anhedonia* y depresión. El deseo de consumo va decreciendo y si no existe recaída van mejorando progresivamente los síntomas depresivos. En la tercera fase, que es indefinida, pueden aparecer intensos episodios de craving relacionados habitualmente con señales condicionadas y que pueden hacer recaer al paciente. En sujetos que han consumido grandes dosis puede aparecer ideación suicida. En el caso del éxtasis no se ha definido un síndrome de abstinencia, pero algunos sujetos, de nuevo los que usan dosis altas y consumo

* Glosario



Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

intensivo, pueden presentar síntomas parecidos a los anteriormente descritos (12).

No existe un tratamiento farmacológico específico para la dependencia de anfetaminas. Como parece que podría existir una disminución de dopamina durante la abstinencia se han utilizado desde agonistas dopaminérgicos a antidepresivos. Los resultados con psicofármacos son desalentadores tanto para la cocaína como para las anfetaminas. La psicoterapia puede resultar de utilidad (12).

Los trastornos inducidos por anfetaminas o MDMA se tratarán de forma sintomática, los antipsicóticos para las manifestaciones psicóticas y los ansiolíticos para la ansiedad y la crisis de angustia o trastorno de angustia (12).

4.7 Intoxicación

La dosis contenida en una pastilla de MDMA oscila entre 50-100 mg. Las dosis tóxicas o potencialmente mortales no están establecidas. Hay descripciones de muertes tras la ingestión de entre 1 y 15 comprimidos. Los efectos tóxicos aumentan en presencia de alcohol. Los signos más comunes de intoxicación se deben a sobreestimulación simpática con aumento de la presión arterial, taquicardia, midriasis, sudoración, sequedad de boca, náuseas y vómitos. Además presentan hipertermia, temblor, agarrotamiento y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)



movimientos anormales de la mandíbula, tensión muscular, bruxismo y nistagmo lateral.

Los síntomas más frecuente son trastornos psiquiátricos como agitación, inquietud, agresividad, ansiedad, crisis de pánico, insomnio y comportamiento estereotipado. También pueden causar alucinaciones, psicosis de tipo paranoide y delirio (12,26).

El golpe de calor se caracteriza por un aumento de la temperatura corporal acompañada de taquicardia, y puede complicarse con hipotensión y colapso cardiocirculatorio, convulsiones, hemorragia cerebral, desarrollo de una coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. Es una complicación muy grave que puede llevar a la muerte en pocas horas, constituye una urgencia vital. El mecanismo de producción puede atribuirse a dos factores: los efectos directos de la sustancia sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, y el contexto relacionado con su consumo. Se toman en locales con elevada temperatura ambiental, se realiza un ejercicio intenso (baile) y se suda mucho con lo que se produce deshidratación. Además el precio de las bebidas favorece que se beba poco líquido (12).

Los antecedentes de consumo de pastillas orientan sobre la sustancia específica. El consumo de otras drogas es común en estos pacientes. La valoración inicial debe incluir una revisión de los signos vitales y una exploración física completa. Debe determinarse la temperatura

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

corporal. Dependiendo de los síntomas se practicará un electrocardiograma (ECG) y análisis de sangre (incluyendo creatinfosfocinasa, enzimas hepáticos e iones) y orina. La presencia de anfetaminas y/o derivados en orina puede orientar al diagnóstico, pero muchos derivados no se detectan con las pruebas habituales (12).

El tratamiento requiere medidas generales de apoyo dependiendo de la sintomatología. Si el consumo por vía oral es reciente, menos de 2 horas, se emplearán medidas generales de descontaminación digestiva para evitar su absorción (lavado gástrico y administración de carbón activado). Si han transcurrido más de dos horas puede administrarse carbón activado (50 g en un adulto) (12).

Aunque la acidificación de la orina incrementa la eliminación de la MDMA y demás derivados, el uso de la diuresis ácida forzada está reservada a especialistas. Esta técnica puede aumentar la precipitación de mioglobina por la rabdomiolisis y empeorar el fallo renal (12).

El tratamiento fundamental es tranquilizar al paciente y administrar terapia sintomática, generalmente benzodicepinas para la ansiedad o pánico y antipsicóticos en caso de síntomas psicóticos graves (12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Datos epidemiológicos y causas de muerte por MDMA se han reportados en estudios postmortem realizados en New York, clasificando la causa de muerte como:

- a) Cointoxicación de MDMA con cocaína y opiáceos.
- b) Intoxicación con MDMA
- c) Intoxicación solo cocaína y opiáceos.

Debido a que la muerte causada por estas drogas de abuso presenta efectos farmacológicos y aspectos post mortem similares.

La rutina de evaluación sobre 22 cadáveres con un rango de edad entre 17-41 años, se realizó con pruebas screening* en orina para el grupo de anfetaminas y para una detección cuantitativa se requirió de la instrumentación de cromatografía de gases y cromatografía de gases acoplado a masas (GC/MS) (35).

* Glosario

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO 5

ASPECTOS PRINCIPALES PARA EL ANÁLISIS
TOXICOLÓGICO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

49-A

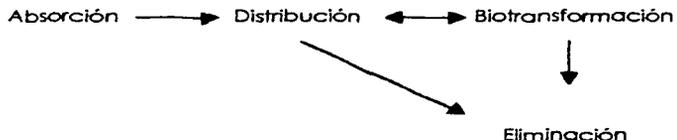
5. ASPECTOS PRINCIPALES PARA EL ANÁLISIS TOXICOLÓGICO

5.1 Investigación toxicológica

La investigación toxicológica es el conjunto de procedimientos analíticos que tienen por objeto el aislamiento, identificación y determinación cuantitativa de los tóxicos, tanto en el vivo como en el cadáver, con el fin de permitir el diagnóstico y esclarecimiento de los hechos (36).

5.2 Metabolismo de los tóxicos

Para un correcto estudio de la situación el profesional bioquímico deberá tener en cuenta la cinética del tóxico en el organismo el cual debe seguir el siguiente esquema (37).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)



Cada uno de estos procesos contribuye en parte a la toxicidad del compuesto en cuestión y puede también en alguna medida, tener consecuencias analíticas importantes.

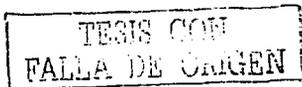
Desde el punto de vista analítico, la biotransformación es el proceso más importante. La mayoría de los tóxicos sufren profundos cambios metabólicos en el organismo y en consecuencia, aparecen en la orina y otros fluidos biológicos como productos de transformación, por lo tanto el conocimiento de esta vía es de gran interés para su detección en los fluidos biológicos.

El desarrollo de un método específico va a depender del conocimiento del metabolismo y de las propiedades de los metabolitos del tóxico.

5.2.1 Consecuencias analíticas del metabolismo

En esencia son tres que pueden resumirse en el planteamiento de las siguientes cuestiones:

1. Que buscar. Dependiendo de la intensidad y tipo de metabolismo, puede aparecer en los fluidos o tejidos en su forma original o como productos de transformación (metabolitos) libres o conjugados con diferentes compuestos.



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

2. Donde buscar. Las propiedades físico- químicas del tóxico y sus metabolitos de un mismo compuesto, determinan una distribución característica según los casos y la conveniencia de realizar la investigación en orina, sangre, etc., las principales muestras de fluidos biológicos para el análisis toxicológico se describen en el cuadro 5.3 y los párrafos 5.3.1, 5.3.2.

3. Como buscar. Una vez que se sabe que compuestos hay que investigar y donde se realiza su búsqueda, se pueden elegir las condiciones óptimas para su extracción (36).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

5.3 Principales muestras de fluidos biológicos para el análisis toxicológico

La muestra para el análisis toxicológico dependerá del tipo de tóxico, la vía de absorción, y si la intoxicación es aguda o crónica. (Bibliografía 36,37)

Muestra	Características	Ventajas	Desventajas
Contenido Gástrico	El aspirado gástrico, líquido del lavado gástrico (primeros 500 ml) o bien el vómito	Esencial en el screening general de tóxicos. Fácil la separación del compuesto tóxico. Se pueden encontrar cápsulas o tabletas enteras, de fácil identificación.	Los resultados obtenidos no son representativos del grado de intoxicación puesto que se refieren al tóxico no absorbido.
Sangre	Los tóxicos se distribuyen entre los eritrocitos y el plasma. La mayor parte de los tóxicos orgánicos van disueltos en el plasma o unidos a proteínas, que son pocos unidos a los hematies.	Se utiliza normalmente para el screening de tóxicos ácidos y neutros. Usando sangre total se asegura la concentración del tóxico en los eritrocitos como los que se unen a proteínas.	No se recomienda el uso de sangre recogida en la autopsia de cavidades abiertas, por la posibilidad de que se contamine con otros fluidos
Bilis	Puede ser interesante para el análisis de sustancias que se eliminan por vías biliares.	En la que debe extraerse vesícula biliar íntacta y remitirse por separado a un recipiente idóneo.	Cuando un cuerpo está en un avanzado estado de descomposición puede ser difícil determinar la concentración real de un tóxico en el momento de la muerte.
Orina	Representa una muestra idónea para realizar una gran variedad de ensayos preliminares en el screening de tóxicos	Es la muestra de elección para la detección de drogas de abuso, ya que pueden obtenerse fácilmente y en cantidades suficientes, y generalmente contiene concentraciones detectables de tóxicos	Muchos tóxicos se eliminan prácticamente en su totalidad como metabolitos, que a veces son comunes a varias sustancias, por lo que en estos casos la identificación del tóxico requerirá el análisis de otro fluido o tejido. Si la muerte se produce rápidamente, la detección del tóxico o sus metabolitos será imposible

TESTES 0701
FALTA DE CEMENTO

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

5.3.1 Muestras procedentes de sujeto vivo

En la práctica las muestras para estas investigaciones se reducen a sangre y orina , que se remitirán en calidad suficiente.

La normativa recomendable es la siguiente:

1. Sangre total sin coagular

a) Agente conservante: dos gotas de heparina o de solución al 10% de fluoruro sódico o EDTA-K₂ por cada 5 mL de sangre.

b) Cantidad: como mínimo 20 mL para la investigación toxicológica general (screening) y la posterior confirmación y cuantificación del tóxico.

2. Orina

a) Agente conservante: no debe añadirse ningún conservante o, en todo caso , azida sódica (1%, p/v).

Conservar en frío.

b) Cantidad: un mínimo de 50 mL para screening general de tóxicos y posibles determinaciones especiales. En general no se requiere orina de 24 horas.

Las muestras se dispondrán en recipiente de tamaño adecuado, perfectamente limpios y secos y cerrados herméticamente (Apéndice

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

1). En el caso particular de las drogas de abuso debe vigilarse estrechamente la recogida de muestras de orina y su envío al laboratorio para garantizar que la muestra analizada corresponde al individuo en cuestión y no ha sido adulterada en algún modo (36).

5.3.2 Muestras procedentes de autopsia

1. En los casos en los que se desconoce totalmente la naturaleza del tóxico que hay que investigar, es preciso remitir al laboratorio las muestras que a continuación se detallan:

- a) Un frasco seco con sangre en cantidad de unos 100 mL
- b) Un recipiente con el estómago y su contenido además de vómitos y lavados gástricos que en el tratamiento de urgencia se hicieran con agua sola
- c) Un frasco de orina, toda cuanto se pueda extraer.
- d) Un recipiente con aproximadamente, 100 g de cerebro
- e) Un recipiente con hígado (alrededor de 100 g)
- f) Un recipiente con la vesícula biliar
- g) Un recipiente con una cuña renal de aproximadamente 100 g
- h) Un recipiente con aproximadamente 100 g de pulmón

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxitmetanfetamina (MDMA)

- i) Cuando se sospecha de intoxicaciones crónicas, deberán recogerse muestras de cabello, uñas o huesos.

5.3.3 Muestras procedentes del lugar de los hechos.

Todos los elementos que puedan contribuir a esclarecer problemas judiciales deberán ser buscados en el lugar de los hechos y ser remitidos al laboratorio en las condiciones mas parecidas a aquellas en que se encuentren. Así cuando se trate de partículas u objetos de pequeño tamaño se introducirán directamente en bolsa y otros recipientes adecuados.

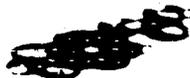
En caso de que las muestras aparezcan adheridas a soportes móviles y ellos sea posible no se desprenderán de aquellos y se enviarán en conjunto.

Una situación que se plantea frecuentemente en toxicología forense es la identificación de un producto (tabletas , cápsulas, drogas de abuso, restos de jeringa, etc.) (36).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO 6

EL ANÁLISIS QUÍMICO -TOXICOLÓGICO EN
FLUIDOS BIOLÓGICOS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

56-A



6. EL ANÁLISIS QUÍMICO-TOXICOLÓGICO EN FLUIDOS BIOLÓGICOS

6.1 Generalidades

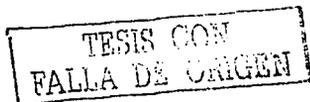
Una vez que la muestra ha llegado al laboratorio comienza, la investigación toxicológica propiamente dicha en la que pueden darse dos situaciones diferentes:

- a) que se conozca la naturaleza del tóxico implicado y
- b) que el tóxico sea desconocido, e incluso como ocurre con frecuencia, que no se sepa si existe o no algún tóxico en una muestra determinada (36).

En el primer caso se pueden utilizar directamente métodos específicos para la identificación y cuantificación del tóxico, por consiguiente ahorro de tiempo, esfuerzo y dinero. Sin embargo, es mucho más frecuente encontrarse frente a una muestra en la que no se conoce si contiene alguna sustancia tóxica, lo cual exige seguir una metodología completa y en muchos casos complejos, para llevar a un buen término el análisis toxicológico.

En términos generales se pueden distinguir las siguientes fases de un análisis toxicológico:

1. Separación o extracción del tóxico de la muestra.
2. Detección e identificación del tóxico.





3. Cuantificación del tóxico.

La primera de ellas constituye, y es quizá la más importante de las tres etapas consideradas. La mayoría de las técnicas analíticas requiere, en efecto, que el tóxico se encuentre perfectamente aislado, libre de impurezas (36).

Si se tiene en cuenta que normalmente se trabaja con muestras biológicas complejas (sangre, orina, vísceras) la extracción va a ser una operación fundamental para el éxito en el análisis toxicológico. Si el tóxico no se extrae adecuadamente de la matriz orgánica que lo contiene, será inútil utilizar sofisticadas técnicas para la detección y cuantificación. Es por ello, que habrá que utilizar métodos específicos (pH, tipo de disolvente etc.), cuando se conozca la naturaleza del tóxico, o métodos generales de extracción, de eficacia reconocida, cuando se trate de investigar la presencia de determinados grupos de tóxicos(36).

En esencia, la extracción tiene una doble finalidad: el aislamiento y purificación del tóxico, así como determinar su concentración de dicho tóxico en el extracto obtenido. Gracias a estos dos fines, se facilitará la detección en los pasos siguientes del análisis toxicológico.

La segunda etapa corresponde al análisis cualitativo, admitiendo que la extracción se haya realizado correctamente, el siguiente paso

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

consiste en detectar la presencia de alguna sustancia tóxica en el extracto. En general se requieren métodos sensibles y que abarquen el mayor número posible de tóxicos, a fin de descartar su presencia o detectar alguno de ellos. En esta etapa, tan importante es la detección como la identificación exacta del tóxico, ya que las implicaciones del resultado analítico pueden variar considerablemente (36).

La tercera y última etapa del análisis toxicológico, la cuantificación es también de la máxima importancia, en especial en Toxicología forense. Aunque hay algunos tóxicos cuya sola presencia en una muestra son indicativos de una intoxicación, son frecuentes intoxicaciones con productos que se usan normalmente con otros fines (terapéuticos, dietéticos, etc.), cuya detección no es suficiente para pensar en una intoxicación y mucho menos para atribuirle la causa de la muerte.

Normalmente, para realizar la cuantificación se comienza de nuevo desde el principio: una vez identificado el tóxico, se lleva a cabo una nueva extracción utilizando la muestra más adecuada, mediante un método específico para dicho tóxico. Por la misma razón se empleará la técnica analítica idónea para su valoración cuantitativa (36).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



6.2 Orientación del análisis toxicológico

Dados la complejidad de los problemas analíticos toxicológicos y el gran número de tóxicos que en la práctica dan lugar a intoxicaciones, es necesario facilitar al perito toxicológico todos los datos que tiendan a simplificarlos. Con este fin debe remitirse al laboratorio de análisis toxicológicos información detallada de todos los antecedentes que puedan orientar la investigación. Se incluirán los antecedentes sumariales, los datos anatomopatológicos resultantes de la autopsia médico-legal, la sintomatología con que cursó la presunta intoxicación, el diagnóstico clínico del médico que trató al enfermo y el tratamiento insaturado, los hallazgos en el lugar en que se encontró la víctima y las declaraciones de familiares, compañeros o vecinos del presunto intoxicado. Incluso si el médico forense ha llegado a un diagnóstico provisional del tóxico responsable, debe hacerse constar. Todos estos datos facilitarán de forma considerable la investigación toxicológica, dirigiéndose de modo preferente la marcha analítica haciendo el tóxico o el grupo de tóxicos, entre los que se halla probablemente la solución del problema planteado. En el ámbito judicial esta información está contemplada en la orden ministerial (36).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)



6.2.1 Identificación de drogas en muestras del lugar de los hechos (formas sólidas).

La presencia de tabletas, cápsulas , vegetales , líquidos ,pipas, cigarrros preparados y jeringas son testimonio de la variabilidad y sofisticación de las drogas ilícitas en el mercado. Aunque la apariencia externa no es una fuerte evidencia en la dificultad analítica a la que se enfrentas el químico forense , considerando la complejidad de la droga.

Usualmente contiene activos e ingredientes de origen e identidad desconocidas y son utilizados como aditivos.

El desafío y la dificultad es la selección del proceso analítico que se desea utilizar para la identificación específica de la droga, debido a ello, la química forense desarrolla en plan de acción que elija las sustancia desconocidas. El análisis empleado es la prueba screening (residuos) que reduce las posibilidades a un numero más pequeño (38,39).

6.2.1.1 Pruebas de toque para muestras sólidas (Test colorimétrico)

Las pruebas de toque constituyen uno de los métodos más simples y rápidos para realizar un proceso de detección inicial o una prueba de confirmación. Usualmente a la muestra de sólidos sin tratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

previo se agrega directamente a los reactivos para detectar la presencia de una droga específica o de una clase de drogas, indicada en forma presuntiva por la aparición de un producto de reacción coloreado. La reacción indica el posible grupo de drogas presente, cuya desventaja es que se requieren distintas pruebas al toque para cada grupo de drogas y solo está limitada a unos pocos grupos de drogas (38.39).

Algunos de los reactivos utilizados para la identificación en muestras sólidas de derivados anfetamínicos se observan en el cuadro 6.2

6.2 Reactivos para pruebas de toque

PRUEBA	PREPARACIÓN DE REACTIVOS	DROGA DE DETECCIÓN	COLOR DESARROLLADO (Con adición de gotas del reactivo)
Marquis	2% de formaldehído en H_2SO_4	Anfetaminas Metanfetamina MDA Efedrina	Naranja-rojo Rojo naranja - café Negro Naranja - púrpura
Froehde	1g de molidbato de amoníaco en 100 ml de H_2SO_4	Anfetamina Metanfetamina Efedrina	Rosa Naranja pálido Café
Mecke	1g de ácido selenico en 100 ml de H_2SO_4	Anfetamina Metanfetamina Efedrina	Rosa Amarillo Café ligero
Mandelin	1g de vanadato de amonio en 100 ml de H_2SO_4	Anfetamina Metanfetamina Efedrina	Rojo Rojo Rojo-verde
Keller	1 a 2 gotas de cloruro férrico 1% en 100 ml de ácido acético glacial. Con una gota de 1 gota H_2SO_4 .	MDA	Azul-púrpura Azul-púrpura

(38.39)

TESTA CON
 FALLA DE CALIEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)



La identificación de drogas a partir de muestras sólidas por medio del equipo instrumental ha tenido un avance considerable en los últimos años, actualmente se cuenta con espectrofotometría ultravioleta, infrarroja, cromatografía de gases y líquidos que permiten confirmar detección de drogas y orientar en su caso el estudio toxicológico para fluidos biológicos (38,39).

6.3 Procedimientos Analíticos para la detección de anfetaminas y sus derivados en muestras de fluidos biológicos

En la actualidad existe una gran variedad de técnicas a disposición del toxicólogo que abarcan desde los clásicos métodos no instrumentales (reacciones colorimétricas, test microcristalinos etc.) hasta los métodos instrumentales más sofisticados.

La toxicología forense, por el extenso campo en que se mueve, ha sido una de las disciplinas más beneficiadas por el desarrollo de las técnicas analíticas instrumentales, habiendo incorporado muchas de ellas a sus metodías de trabajo, lo que permite una simplificación de los procedimientos de análisis y un notable incremento de su sensibilidad y precisión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



6.3.1 Pruebas Presuntivas

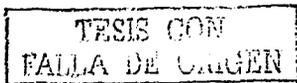
Una prueba presuntiva es un sistema de identidad sencilla a través de técnicas químicas con el propósito de ofrecer una respuesta preliminar cercana, la cual no puede ser considerada como única, ya que solo ofrece una identidad tentativa de las drogas de abuso, para la detección de anfetaminas, se describe el test colorimétrico en el párrafo 6.3.1.1, la cromatografía en capa delgada en 6.3.1.2 y dos técnicas en ensayo inmunológico 6.3.1.3, a estos procedimientos se debe aplicar una segunda técnica que confirme estos resultados, por lo que se describe la cromatografía de gases 6.3.1.4

6.3.1.1 Prueba de toque para muestras de orina (test colorimétrico)

La técnica consiste en introducir una tira con reactivo de Marquis (2% de formaldehído en H_2SO_4) en un tubo de ensaye con muestra de orina. El cambio de color de naranja a café indicará la presencia de anfetaminas (40).

6.3.1.2 Cromatografía en capa delgada

Es una técnica de separación con detección cualitativa, que se realiza con una fase estacionaria de silicato en capa delgada y disolventes orgánicos como fase móvil (5).



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Reactivos

Aerosol para cromatografía en capa delgada:

Ninhidrina (5,61 mmol/L)

Disolver en un matraz aforado 100 mg de 1,2,3 indantriona en 5 mL de acetona y llevar a volumen con acetona. Preparar diariamente.

Iodoplatinato

Solución madre (0.38 mol/L)

Disolver 10 g de cloruro de platino en 100 mL de agua destilada. Estable durante 1 año a 4 °C.

Solución de trabajo.

Agregar 5 mL de la solución madre a 3 g de yoduro de potasio en 100 mL de agua destilada, llevar a 125 mL y luego agregar igual volumen de metano (volumen final de 250 mL. Estable durante 6 meses a 4 °C(5).

Reactivo de Dragendorf

Disolver 1.3 g de subnitrito de bismuto en una solución formada por 60 mL de agua destilada y 15 mL de ácido acético glacial. Disolver 12 g de yoduro de potasio en 30 mL de agua destilada. Mezclar las dos soluciones. Diluir esta mezcla con 100 mL de agua destilada y 25 mL de ácido acético glacial. Estable durante 6 meses a 4 °C (5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Referencia

Referencia para cromatografía en capa delgada (1 µg/mL)

Colocar 10 mg de cada una de las siguientes sustancias en un matraz aforado de 10 mL. proxiceno, metadona, clorpromazina, meperidina, quinina, fenobarbital, fenilpropanolamina anfetamina y morfina. Disolver en metanol y llevar a un volumen. Estable 6 meses a 4 °C.

Referencia para cada droga (1 µg/mL)

Preparar en la misma forma que la preparación anterior empleando la droga elegida. Estable durante 6 meses a 4 °C(5).

Extracción de orina

1. Procesar el control para la detección de drogas junto con la muestra del paciente.
2. Colocar 20 mL de orina y 2 mL de buffer de cloruro de amonio -hidróxido de amonio en una ampolla de decantación de 125 mL. Mezclar.
3. Agregar 30 mL del solvente para extracción y extraer durante 10 minutos.
4. Dejar que se separen las capas. Recoger la fase interior del solvente en un tubo de centrifuga de vidrio de 50 mL y centrifugar 5 minutos a 500 g, a temperatura ambiente.

TESTES CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)



5. Romper con una varilla de vidrio la emulsión que se hubiere formado por agregación y recentrifugar. Aspirar y descartar la capa acuosa superior. Filtrar el solvente a través de papel (P5, Fisher Scientific, cualitativo) y transferirlo a un matraz para evaporación.
6. Agregar 2 gotas de ácido clorhídrico 0.1 M en metanol y evaporar a 50 °C hasta sequedad, bajo atmósfera de nitrógeno.
7. Usando pipeta Pasteur, reconstituir con 10 gotas (aproximadamente 150 μ L) de solución de cloruro de metileno metanol, arrastrando el contenido adherido a las paredes del matraz(5).

Desarrollo de manchas

Usar una placa de cromatografía en capa delgada (CCD) acondicionada (precalentada durante 1 h a 70 °C) . mediante un marcador de manchas, marcar el origen a 2 cm del borde inferior de la placa. A partir de esta marca medir 15 cm hacia arriba y trazar la línea final. Colocar aproximadamente 1 μ L del estándar de referencia en las posiciones 3, 10 y 17 de la placa. Aplicar en las posiciones 9, 11 y 12 los estándares de las drogas de interés (según la historia del paciente) Sembrar los extractivos de la muestra de control y del paciente, en posiciones separadas. Sembrar 10 veces

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

aproximadamente 3 μ L por vez, dejando secar entre una y otra aplicación(5).

Desarrollo de las Placas

Preparar el solvente para desarrollo de la CCD y verterlo en el tanque recubierto con papel de filtro de 20 x 20 cm, en ambos lados. Colocar la o las placas en el tanque y dejar hasta que finalice la migración y el frente del solvente llegue a la línea final (aproximadamente 40 min).

Detección

Dejar secar la placa al aire. Observarla bajo la luz ultravioleta de longitud de onda larga (366 nm). Marcar suavemente cualquier compuesto fluorescente con un lápiz. Marcar las siguientes manchas positivas con un lápiz. Colocar bajo la luz de longitud de onda corta y observar si aparecen manchas absorbentes. Rociar con ninhidrina, irradiar con ultravioleta de onda larga durante 5 minutos. Las aminas como la fenilpropanolamina y D-anfetaminas teñirán de color rosado. Rociar con iodoplatinato y el reactivo de Dragendorf. La mayoría de las drogas nitrogenadas básicas se teñirán de oscuro. Los valores de R_f (distancia de migración del solvente) las manchas obtenidas con los reactivos y la detección ultravioleta de las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

sustancias desconocidas deben ser comparadas con estándares conocidos.

Las excelentes referencias generales detallan no solo los procedimientos de detección globales sino también técnicas para ensayos individuales y tecnologías aplicadas en el análisis toxicológico. A continuación se presentan algunos procedimientos empleados en la detección y confirmación de drogas.(5)

4.3.1.3 Ensayos inmunológicos

Los ensayos inmunológicos son más complejos que las pruebas de revelado pero se realizan con facilidad y se emplean con frecuencia para fines de detección. En este tipo de ensayos el metabolito del fármaco presente en la muestra del paciente compite contra un fármaco marcado por un número limitado de sitios de enlace en los anticuerpos específicos para el fármaco que se está analizando. El fármaco marcado en el ensayo inmunológico lleva un radioisótopo, una enzima o un compuesto fluorescente. Los ensayos inmunológicos incluyen ensayo radioinmunológico (RIA), técnica de ensayo inmunológico por multiplicación enzimática (EMIT) y ensayo inmunológico por polarización fluorescente (FPIA). Los métodos EMIT y FPIA no necesitan muestras con tratamiento previo, son sensibles en el rango de microgramos a nanogramos por mililitro, proporcionan





Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

resultados rápidos en caso de urgencia y están adaptados para uso en instrumentos automatizados (41).

Enzimo inmunoanálisis (EMIT)

Esto se hace mediante un análisis inmunoenzimático, basado en reacciones antígeno –anticuerpo (42).

Se detectan varias drogas de interés en orina: D-anfetamina, metanfetamina, fenilpropanolamina, efedrina, empleando enzimo inmunoanálisis y los casos presuntivos son confirmados por métodos de cromatografía gaseosa en capa delgada(5).

En el comercio se encuentran equipos que aplican técnicas de inmunoanálisis por multiplicación enzimática, para detección de drogas individuales o de clases de drogas. El esquema de análisis donde EMIT es el equipo de enzimo inmunoanálisis d.a.u. (abuso de drogas en orina) comercializado por Syva Corp., Palo Alto, CA 94303.

Reactivos EMIT d.a.u. Syva

Reactivos para anfetamina ,incluyendo los controles negativos y calibrador inferior.





Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Ensayo

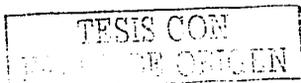
La muestra se agrega a un reactivo anticuerpo sustrato y luego se introduce un reactivo con la droga marcada con una enzima, produciéndose la fijación competitiva de la droga del paciente y la droga marcada del reactivo. Estos ensayos especialmente cuando se utiliza suero ofrecen una buena especificidad y adecuada sensibilidad para la detección de drogas tanto en casos de sobredosis como de abuso de drogas (5).

La efedrina, fenilisopropanolamina, así como otras anfetaminas son detectadas con el ensayo EMIT d.a.u. informar consigno de interrogación aquellas muestras que tiene valores inferiores al calibrador inferior del ensayo EMIT. Si en estos ensayos se obtienen resultados positivos proseguir con las pruebas confirmatorias(5).

Inmunoanálisis de polarización fluorescente (FPIA)

En estudios realizados con test screening* inmunológico Triage™₃ para identificar metabolitos de anfetamina y metanfetamina , así como de otras drogas, se detecta un resultado en un tiempo aproximado de 15 min. Evaluado por inspección visual un resultado positivo identificando un barra sobresaliente de color en la zona específica

* Glosario



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

de la droga detectada en placa o cassette de prueba con sensibilidad de detección desde una concentración de 1000 ng D-anfetamina o metanfetamina. Una segunda detección se realizó por FPIA (Fluorecence polarization immunoassay) en muestras orina. Esta técnica es una prueba automática en comparación con Triage^{IM} y que permite detectar concentraciones iguales o menores desde 300 ng/mL de D-anfetamina en un resultado positivo (43).

6.3.1.4 Cromatografía de Gases (GC)

Se trata de una técnica de separación que permite la detección de anfetaminas cualitativa y cuantitativa por medio de un gas inerte en fase móvil y una capa delgada de líquido sobre un soporte sólido, con un detector de nitrógeno-fósforo (NPD).

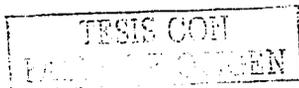
Reactivos

Hidróxido de sodio 10 N

Tert-butilmetil éter (grado reactivo analítico)

Sulfato de sodio anhidro

Difenilamina (1000 ppm = 1 mg/mL en MeOH como estándar interno (EI))



Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

Equipo

- Agitador mecánico
- Centrífuga
- Congelador

1. Preparación de la muestra

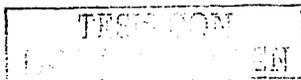
El método consiste en una extracción líquido-líquido con tert-butilmetil eter (TBME) de la muestra alcalinizada y su posterior análisis por cromatografía de gases con detector de nitrógeno-fósforo. El método es útil para detectar drogas de abuso como por ejemplo : MDA, anfetamina , metilanfetamina y fenilpropanolamina.

2. Parámetros cromatográficos.

Cromatógrafo de gases con detector nitrógeno -fósforo (CG-DNF [HP 6890])

Inyector

- Programa de temperatura, 250°C
- Modo: Split 1:10
- Presión 9.2
- Flujo total 8.4
- Flujo total del split 6 mL/ min



Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

- f) Gas saver 20 mL/ min por 2 minutos

Columna

- a) Columna Ultra HP1 metil siloxano (12 m de largo x 0.2 mm de diámetro interno x 0.33 μ m de espesor de película)
c) Presión constante 9.2 psi
d) Flujo en la columna : 0.6 mL7 min.

Detector

- a) Temperatura 300°C
b) Flujo de H₂ : 3 mL/min.

Horno

- a) Temperatura inicial: 90°C – 10°C/min , hasta 180°C - 30 °C/min. Hasta 300°C
b) Tiempo de corrida : 18.0 min

3. Analizar por comparación de los tiempos de retención de los picos de la corrida de la referencia .

6.3.2 Prueba confirmativa

Se requiere de una prueba confirmativa en una segunda técnica aplicada a la prueba presuntiva , esta técnica reduce el riesgo de



Metilendiofetamina (MDMA)

error, ofreciendo un resultado de alta calidad, con sensibilidad y especificidad del resultado (45).

Las pruebas de confirmación se efectúan combinando una prueba de detección y un método independiente secundario, con frecuencia toman tiempo y requieren de instrumentos complicados de los cuales no siempre disponen las diversas instituciones. Tal es el caso de la cromatografía de gases – espectrometría de masas (36).

6.3.2.1 Cromatografía de Gases acoplada a Espectrómetro de masas. (GC/MS)

Extracción

Existe una amplia variedad para la extracción de anfetaminas. Quizá el método más rápido de la extracción de anfetaminas y metanfetaminas en orina es en donde se adicionan 100 μ L de NaOH 12M y 10 μ L de cloroformo a 2 mL de orina, se mezcla y se separan las fases, la fase de cloroformo se inyecta al cromatógrafo.

Un procedimiento más tardado es la extracción con cloroformo: isopropanol (9:1) después de la adición de NaOH a la orina, se centrifuga y se separa la fase orgánica que se concentra por evaporación. Estas extracciones son eficientes en un 53 y 65 % para anfetaminas y metanfetaminas respectivamente. Aunque estos





Metilendioximetanfetamina (MDMA)

porcentajes son bajos, la concentración de anfetaminas típicas encontradas en la orina generalmente son altas y por lo general no requieren de un porcentaje alto de eficiencia en la extracción(46).

La extracción líquido-líquido es un procedimiento frecuentemente empleado como un respaldo de la extracción como archivo de procedimientos futuros. Un ejemplo de este procedimiento es la extracción que se realiza a partir de 2 mL de orina (ajustando el pH ≥ 10) en 1-clorobutano seguido por la extracción de respaldo en solución ácida (0.15M H_2SO_4). La muestra es alcalinizada para ajustar el pH a ≥ 10 con 1 mL de NaOH y extraído con 1-clorobutano para después derivatizar.(46).

La extracción en fase sólida de anfetaminas y metanfetaminas fue realizada usando una variedad de materiales. Recuperando desde el 50 % hasta el 100 %. Una recuperación del 50 % al 70 % fué reportado utilizando ChemElut (Varian) extracción por cartuchos. Este método ha sido designado para la extracción de 300 diferentes componentes en drogas de abuso(46).

Recuperaciones del 78 % al 87 % para anfetaminas y metanfetaminas son reportadas utilizando Detectabuse (Biochemical Diagnostics) que emplea la extracción por columna. Utilizando la extracción Bond Elut Certify en columna se llega a recuperar entre el 66 % y 81 % de anfetaminas y metanfetaminas. Los autores determinan que las



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

extracciones de baja eficiencia son debidas a la evaporación de anfetaminas y metanfetaminas, y son mejores que la extracción por columna, en la que después de la elusión en la columna, el extracto orgánico es concentrado y reconstituido en 1- clorobutano y lavado con NaOH 1 M. Esta adición asegura una extracción pura. El método es efectivo en la extracción de MDMA en orina con una recuperación del 95 % (46).

Las recuperaciones altas de anfetaminas y metanfetaminas usando extracción en fase sólida son del 98 % a 100 % respectivamente usando el método CleanScreen DAU por columna. (United Technologies, Inc. Bristol, PA)

La orina o las muestras gástricas son extraídas con solventes orgánicos a un pH determinado, seguido por un análisis mediante cromatografía de capa delgada, simultáneamente se realizan pruebas de enzoinmunoanálisis. Los resultados positivos se confirman mediante técnicas especialmente elegidas (46).

Derivatización

La anfetamina y la metanfetamina pueden analizarse por GC/MS con derivatización. De este modo se mejoran las fracciones iónicas y se logran obtener iones característicos para aminas primarias y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

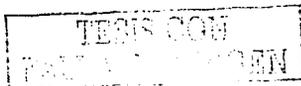
secundarias, y esto permite la estabilidad de las moléculas en el proceso de separación por cromatografía

Se han realizado derivatizaciones con heptafluorobutírico anhídrido (HFBA), adicionándolo a la muestra extraída manteniendo con una incubación de 20 minutos utilizando 25 µL de HFBA, se obtiene resultados de 50 µL de anfetamina, si se aumenta el tiempo de incubación o la concentración no incrementa la producción de productos derivados (46).

También las anfetaminas pueden ser convertidas en silano derivados por tratamiento con N-metilbis(trifluoroacetamida) MBSTFA con 1% de t-butildimetilclorosilano, el resultado es N-t-butildimetilsilano derivados de anfetamina y metanfetamina son reportados en cromatografía como drogas comunes.

Todas las técnicas de identificación de drogas de abuso, tanto pruebas presuntivas como confirmativas son una herramienta útil para determinar resultados en un peritaje en muestras biológicas principalmente en orina, para ayudar a esclarecer los hechos en procesos legales(46)

No descartando la posibilidad de que las muestras biológicas provenientes de cadáveres se les de un tratamiento adecuado de



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

extracción para la identificación de el tipo de sustancia (Apéndice 2) y así contribuir al dictamen del médico legista.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALA
DE LA BIBLIOTECA

CAPÍTULO 7

PERICIA MÉDICO-LEGAL TOXICOLÓGICA



TESIS CON
FALSO DE FISCEN

79-A

7. PERICIA MÉDICO -LEGAL TOXICOLÓGICA.

7.1 Importancia médico - forense

La importancia médico-forense , parte del hecho de que para la legislación mexicana, el farmacodependiente es un enfermo que requiere tratamiento. La farmacodependencia infanto-juvenil es una dolorosa realidad que necesariamente hay que abordar, por una parte con los procedimientos epidemiológicos de la medicina social y, por otra, con los recursos modernos de la medicina, sin desdeñar la urgente necesidad de buscar el perfeccionamiento legal, principiando por hacer una clasificación racional de los experimentadores primarios: para los cuales sería conveniente la "libertad bajo protesta" condicionada al tratamiento en los centros de rehabilitación juvenil y, en las ciudades en donde éstos no existan , bajo control de los servicios coordinados de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y de los usuarios para los cuales son pertinentes las medidas de seguridad y el tratamiento en los centros de integración juvenil, sin perder de vista la realidad de que cada uno de estos jóvenes puede ser inductor y quizá hasta un traficante, para lo cual deben considerarse las sanciones pertinentes para los delitos contra la salud (47).

Metilendioxitmetanfetamina (MDMA)

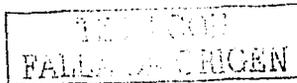
7.2 Delitos contra la salud.

Bajo este rubro, el título séptimo del Libro Segundo del Código Penal contempla, en el capítulo 1, conductas de muy diversa naturaleza y trascendencia. Entre otras se hallan los actos en materia de narcóticos, a estas sustancias se refirió la ley en diversas épocas, como enervantes o como estupefacientes y psicotrópicos, donde está clasificada la MDMA (48).

Esos ilícitos contra la salud figuran entre las formas más características y difundidas de la criminalidad moderna, con su secuela y factor de farmacodependencia o uso ocasional de drogas.

Hay normas administrativas sobre sustancias con efectos psicotrópicos. En nuestro país el uso de esta constituye el más grave aspecto de la "enfermedad social" de las drogas. La sanción de conductas indebidas pudiera plantearse en casos de corrupción de menores (48).

El código Federal de procedimientos Penales (art.523 al art.527) determina el procedimiento especial a seguir con los farmacodependientes, para la aplicación de medidas de tratamiento (Apéndice 3)(9,48,49).





7.3 El Perito Toxicológico y su procedimiento pericial

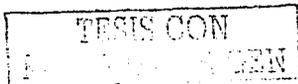
El perito es la persona autorizada legalmente para dar su opinión acerca de una materia. (50)

El proceder de los peritos de la Procuraduría General de la República está basado en la información que expone: " Se cuenta ya con medios químicos que con determinadas reacciones químicas en muestras de orina del sujeto examinando permiten precisar con certeza a qué droga está habituado, si tal es el caso" (47).

Los peritos cumplen con lo dispuesto en los artículos del Código de Procedimientos Penales, (Apéndice 3) principalmente el Art.175 – "Los peritos practicarán todas las operaciones y experimentos que su ciencia o arte les sugiera, y expresarán los hechos y circunstancias que sirvan de fundamento a su dictamen" (47:49).

Este medio probatorio es específico para determinar el efecto de los tóxicos, venenos, fármacos, etc. en el organismo humano, su metabolismo, eliminación, clase de tóxico que se ha empleado, entre otros, frente a una situación de intoxicación voluntaria, criminal o involuntaria, negligente por equivocación o ignorancia.

En los casos de drogas de abuso es necesaria la pericia analítica, toxicológica o médico – legal, la que debe ser realizada por un



Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

especialista en la materia. Principalmente el perito toxicológico ayuda al juez al establecimiento del hecho punible, el tipo de tóxico o veneno empleado, si se trata de un hecho criminal de homicidio, homicidio calificado, lesiones, etc. O sea frente a un suicidio que sea deseado por el autor, o no querido por el, pero producido por el abuso de drogas o medicamentos.

Las consecuencias de las intoxicaciones por drogas, venenos o tóxicos en el ser humano, están íntimamente relacionadas con la clase de ellos que se ha usado, lo que se determina mediante una serie de exámenes y pruebas para que el juez reciba verdaderos y auténticos dictámenes de solidez técnica. (Ejemplo en el cuadro 7.4) (51).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

7.4 Ejemplo de Dictamen Pericial

SELLO

SUBPROCURADOR DE COORDINACIÓN
GENERAL Y DESARROLLO
DIRECCIÓN GENERAL DE COORDINACIÓN DE
SERVICIOS PERICIALES

DIRECCIÓN DEL LABORATORIO NACIONAL
DE SERVICIOS CRIMINALÍSTICOS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

OFICIO: 28/ 11/02/11

OF:28/11/02/11

ASUNTO DESIGNACIÓN DE PERITOS
México D.F. a 11 Noviembre 2002

Lic. Julio César Palomares Sánchez
AGENTE DEL MIN. PUB. DE LA FED.
TITULAR DE MESA:
PRESENTE.-

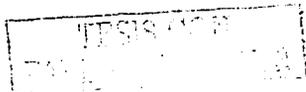
Los suscritos peritos químicos oficiales de esta institución ,designados para intervenir con relación a su atenta petición, rinden el siguiente:

D I C T A M E N

Se nos solicitó el análisis químico a la muestra de fluido biológico (orina) proporcionadas por la C. María de Jesús García Lara a fin de dictaminar si existe la presencia de metabolitos de Cannabis ,Cocaina ,Opiaceos, Anfetaminas y/o Benzodicepinas.

TÉCNICAS EMPLEADAS

Técnica de Inmunoensayo en placa
Técnica de inmunoensayo enzimático múltiple (EMIT)
Cromatografía de Gases Acoplada a Espectrometría de Masas



SELLO

RESULTADOS

Al aplicar la técnica de Inmunoensayo en placa y EMIT sobre las muestras de orina cuestionadas de la C. María de Jesús García Lara se obtuvieron resultados positivos , para la identificación de metabolitos de Anfetaminas.

Al aplicar la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masa sobre las muestras cuestionadas de la C. María de Jesús García Lara, empleando una columna capilar de 12 metros de longitud , con fase estacionaria se metilfenilsilicona al 5% y helio de ultra alta pureza como fase móvil, se obtuvieron cromatogramas con tiempo de retención característicos de Anfetamina derivatizados con BSTFA y al ser monitoreados por espectrometría de masas se obtuvieron espectros de masa carga con patrones de fragmentación característicos de Anfetamina denvatizada , confirmando su presencia en las muestras cuestionadas.

Con base a lo antes expuesto , se formulan las siguientes:

CONCLUSION

PRIMERA: En las muestras de fluido Biológico (orina) proporcionadas por la C. María de Jesús García Lara se obtuvieron resultados **POSITIVOS** para la identificación de Anfetaminas.

SEGUNDA: En las muestras de fluido biológico (orina) proporcionadas por la C. María de Jesús García Lara, se obtuvieron resultados **POSITIVOS** para la identificación de metabolitos de Anfetaminas.

**ATENTAMENTE
LOS PERITOS**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica sobre la investigación farmacológica de la metilendioximetanfetamina (MDMA) mejor conocida como "éxtasis" cumple dos papeles importantes, su contribución a la Medicina y a la Química como ciencias forenses auxiliares del Derecho.

Las técnicas de detección de derivados anfetamínicos, así como los estudios experimentales comprendidos en el texto son métodos que orientan al profesional al desarrollo de diversas propuestas en el campo de la investigación de el área Químico-biológicas, como cimiento de un trabajo subsecuente .

A partir de este compendio de información el científico puede realizar el desarrollo de técnicas para detección de drogas de abuso, una evaluación toxicológica o clínica de los efectos de la misma, modificaciones esteroquímicas en las síntesis publicadas y los efectos toxicológicos comparativos con la droga de abuso MDMA.

En forma simultánea con el desarrollo analítico se pueden comenzar estudios de formulación, dirigidos a la obtención de productos estables, altamente aceptable que puede proveer la cantidad correcta de drogas de forma reproducible y efectiva, para lo cual se necesita mucho juicio crítico.

TESIS CON
MAYOR ORIGEN



Metilendioxitmetanfetamina (MDMA)

En la farmacología moderna pueden utilizarse animales intactos órganos enteros, tejidos aislados o sistemas enzimáticos los cuales avanzan con cambios muy rápidos hacia métodos automatizados y con orientación bioquímica. Dado que la droga de síntesis MDMA tiene efectos tóxicos en los individuos es importante que el farmacólogo respalde el trabajo experimental en una variedad de especies animales de laboratorio, con lo que o puede establecer la dosis efectiva para el hombre.

Es posible realizar estudios detallados de los efectos de distintas dosis y de la administración prolongada de la droga, en donde el farmacólogo proporcionará los datos de toxicidad, además de las consideraciones de la anatomía patológica y de los efectos de los metabolitos generados por la droga de interés en este caso el producto 3,4- dihidroximetanfetamina, que tiende a ser el candidato ideal para actuar como agonista directo en la vía simpática por sus características estructurales.

Esto representa la culminación de muchos años de esfuerzos realizados por un gran número de científicos de muchas disciplinas y capacitaciones, es el terreno de prueba en el que fructifican la inteligencia, creatividad y perseverancia de los investigadores de laboratorio con el fin de ofrecer el bienestar de la humanidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GLOSARIO

Paranoia. Enfermedad mental crónica cuya principal característica son los delirios sistemizados de construcción lógica y coherente.

Screening. Tamizaje de pruebas presuntivas, chequeo.

Raves. Denominación que se da a fiestas que duran toda la noche (o más si es posible)

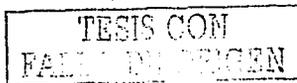
Miđriasis. Dilatación notable o anormal de la pupila.

Distonía. Contracciones musculares prolongadas que pueden causar retorcimiento y movimientos repetitivos o postura anormal. Esos movimientos pueden ser bajo la influencia de sacudidas rítmicas.

Hiponatremia. (latín natron: sodio, griego haima, sangre) Menor concentración de sodio en sangre.

Anhedonia. (griego an - no, hedone- placer) Falta de placer en actos que normalmente son agradables.

Bruxismo. (griego brychein, rechinarlos dientes, ismos, estado) Rechinido de los dientes, en especial durante el sueño. Pueden lesionar los dientes y la articulación temporomaxilar.



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Nistagmo. (griego hystagmos, inclinarse) Movimiento cíclico constante involuntario, del globo ocular. Puede ser en cualquier dirección.

Nistagmo lateral. Movimiento horizontal de los ojos de un lado para otro.

Estabular. (latín stabulatio) Cría y mantenimiento de los ganados en el establo
(54,55)

Trismo. (griego Trismus, rechinamiento). contracción tetánica de los músculos maseteros que impide abrir la boca.

Apoptosis. Muerte celular programada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Apéndice 1

Recomendaciones para la toma de muestra y su almacenamiento.

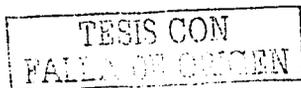
Toma y conservación de las muestras.

Todas la muestras deben ser depositadas en recipientes adecuados, a ser posible de un solo uso, para evitar los contaminantes. De no ser así, deben estar perfectamente limpios y secos.

Las muestras líquidas (sangre, orina, bills) deben recogerse en tubos o envases de vidrio, con tapón. Debe evitarse el uso de tapones de goma o material similar, ya que pueden absorber algunas sustancias o contaminar las muestras. Cuando se sospeche o se prevea que las concentraciones del tóxico vayan a ser muy bajas, es conveniente silanizar los recipientes de vidrio a fin de evitar la adsorción del tóxico sobre las paredes de aquellos.

Almacenamiento de las muestras

El éxito de la investigación toxicológica se encuentra estrechamente ligado a la calidad, cantidad y grado de conservación de las muestras que se remiten. Las diversas actuaciones de la toxicología forense determinan el tipo de muestra y la investigación requerida en cada caso.



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Un tóxico presente en una muestra puede descomponerse durante el almacenamiento , por lo que ya no será detectado en el análisis. (los factores que pueden intervenir en este proceso se registran en el siguiente cuadro)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxitmetanfetamina (MDMA)

Factores que intervienen en la descomposición química y los procesos de putrefacción.

Factor	Proceso que provoca la descomposición	Sugerencias
Luz	Algunas sustancias tóxicas son fotolábiles	Como norma general deben aislarse de la luz, recubrir con papel de aluminio los envases.
Oxidación	Compuestos fácilmente oxidables	Se pueden adicionar antioxidantes, (ácido ascórbico o metabisulfito sódico, pero estos agentes pueden reducir los metabolitos oxidados de algunos tóxicos presentes en la orina
Hidrólisis	Muchos tóxicos que pueden ser fácilmente hidrolizados, el pH alcalino durante la extracción puede promover la hidrólisis de algunos compuestos.	La hidrólisis puede también reducirse llevando el pH de las muestras por debajo de 4.
Temperatura	Las altas Temperaturas alteran la conservación de la muestra	Las bajas temperaturas favorecen la conservación de las muestras para el análisis toxicológico
Descomposición biológica.	Contaminación Putrefacción	Recipientes limpios y adicionar conservadores

(36)

TESIS CON
FUNDACIÓN ORIGIN

92

Apéndice 2

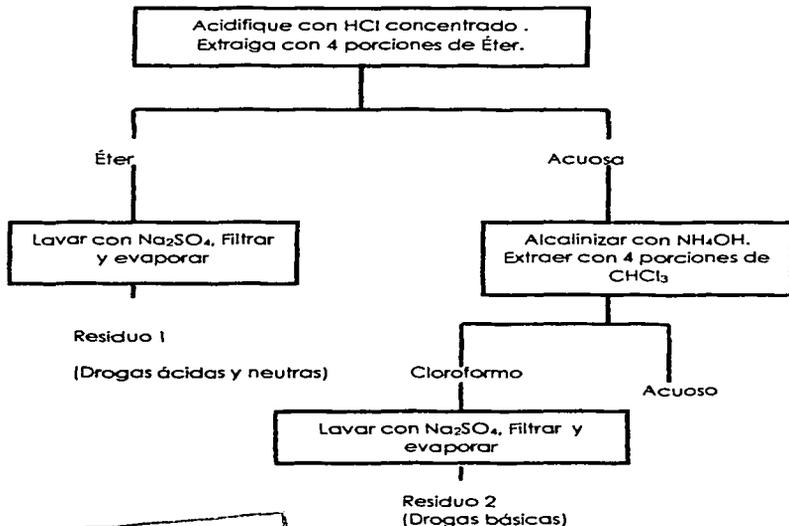
Esquemas Generales de Extracción en la búsqueda de drogas ilícitas.

Método de extracción 1

Extracción en fluidos (orina, lavado gástrico)

1. Registre las características del fluido (color , pH, volumen)
2. Examine el sedimento en el microscopio.

Método de extracción 1



TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

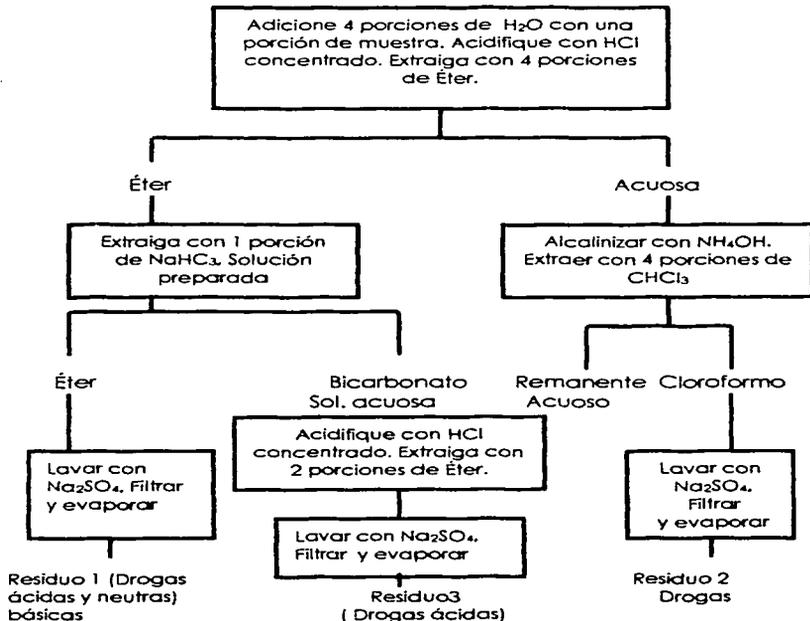


Esquemas Generales de Extracción en la búsqueda de drogas ilícitas.

Método de extracción 2

Extracción en fluidos : Sangre, bilis, contenido gástrico.

1. Registre las características del fluido (color, pH, volumen)



(53)

TESIS CON
NOMBRE DE APELLIDOS

Apéndice 3

**Código de Procedimientos Penales
De los que tiene hábito o la necesidad de consumir
Estupefacientes o Psicotrópicos del Código de Procedimientos
Penales.**

Art. 523.- Cuando el Ministerio Público tenga conocimiento de que una persona ha hecho uso indebido de estupefacientes o psicotrópicos, al iniciar su averiguación, se pondrá inmediatamente en relación con la autoridad sanitaria federal correspondiente para determinar la intervención que ésta deba tener el caso.

Art. 524.- Si la averiguación se refiere a la adquisición y posesión de estupefacientes o psicotrópicos, el Ministerio Público, de acuerdo con la autoridad sanitaria a que se refiere el artículo anterior, precisará acuciosamente si esa posesión tiene por finalidad exclusiva el uso personal que de ellos haga el indicado. En este caso, y siempre que el dictamen hecho por la autoridad sanitaria indique que el inculpado tiene el hábito o necesidad de consumir ese estupefaciente o psicotrópico y la cantidad sea la necesaria para su propio consumo, no hará consignación as los tribunales: en caso contrario, ejercerá acción penal.

Art. 525.- Si se hubiere hecho la consignación y dentro de las setenta y dos horas que señala el artículo 19 constitucional, se formula o se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

rectifica el dictamen en el sentido de que el inculgado tiene el hábito o la necesidad de consumir estupefacientes o psicotrópicos y la cantidad sea la necesaria para su propio consumo, el Ministerio público se desistirá de la acción penal sin necesidad de consulta al Procurador y pedirá al tribunal que el detenido sea puesto a disposición de la autoridad sanitaria federal para su tratamiento, por el tiempo necesario para su curación.

Art. 526.- Si el inculgado está habituado o tiene la necesidad de consumir estupefacientes o psicotrópicos y además de adquirir o poseer las necesarios para su consumo, comete cualquier delito contra la salud, se le consignará, sin perjuicio de que intervenga la autoridad sanitaria federal para su tratamiento.

Art. 527.- Cuando exista aseguramiento de estupefacientes o psicotrópicos, los peritos de la autoridad sanitaria federal o cualesquiera otros oficiales, rendirán al Ministerio Público o a los tribunales, un dictamen sobre los caracteres organolépticos o químicos de la sustancia asegurada. Este dictamen cuando hubiere detenido, será rendido dentro del término de setenta y dos horas a que se refiere el Artículo Constitucional. (49)

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Peritos, del Código de Procedimientos Penales, entre otros se disponen los siguientes:

Art.162 - Siempre que para el examen de alguna persona o de algún objeto se requieran conocimientos especiales, se procederá con intervención de peritos.

Art.163 - Por regla general, los peritos que se examinen deberán ser dos o más, pero bastará uno, cuando solo éste pueda ser habido, cuando haya peligro en el retardo o cuando el caso sea de poca importancia.

Art.168 - Los peritos que acepten el cargo, con excepción de los oficiales, tienen la obligación de presentarse al juez para que les tome la protesta legal.

En casos urgentes, la harán al producir o ratificar el dictamen..

Art.169 - El juez fijará a los peritos el tiempo en que deben desempeñar su cometido. Transcurrido éste, si no rinden su dictamen, serán apremiados por el juez, del mismo modo que los testigos y con iguales sanciones.

Si a pesar del primer apremio, el perito no presentare su dictamen será procesado por los delitos previstos por el código Penal para estos casos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)



Art.170 - Siempre que los peritos nombrados discordaren entre sí, el juez los citará a una junta en la que se decidirán los puntos de diferencia. En el acta de diligencia se asentará el resultado de la discusión.

Art.171 - Los peritos deberán tener título oficial en la ciencia o arte a que se refiere el punto sobre el cual deben dictaminar, si la profesión o arte están legalmente reglamentados; en caso contrario, el juez nombrará personas prácticas.

Art.173 - Los peritos deberán ser citados en la misma forma que los testigos; reunirán, además las propias condiciones de éstos y estarán sujetos a iguales causas de impedimento. Serán preferidos los que hablen el idioma español.

Art.174 - El juez hará a los peritos todas las preguntas que crea oportunas; les dará por escrito o de palabra, pero sin sugestión alguna, los datos que tuviere, y hará constar estos hechos en el acta de la diligencia.

Art.175 - Los peritos practicarán todas las operaciones y experimentos que su ciencia o arte les sugiera, y expresarán los hechos y circunstancias que sirvan de fundamento a su dictamen.

TESIS CON
EVALUACIÓN DE ORIGEN

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Art.177 – Los peritos emitirán su dictamen por escrito y lo ratificarán en diligencia especial, en el caso de que sean objetados de falsedad o el juez lo estime necesario.

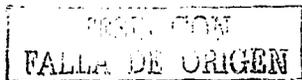
Art. 178 – Cuando las opiniones de los peritos discreparen, el juez nombrará un tercero en discordia.

Art. 179 – Cuando el juicio pericial recaiga sobre objetos que se consuman al ser analizados, los jueces no permitirán que se verifique el primer análisis, sino sobre la mitad de las substancias, a lo sumo, ano ser que su cantidad sea tan escasa, que los peritos no puedan emitir su opinión sin consumirlas todas. Esto se hará constar en el acta respectiva.

Art. 180 – La designación de peritos, hecha por el Ministerio Público, deberá recaer en las personas que desempeñen este empleo por nombramiento oficial y a sueldo fijo.

Si no hubiese peritos oficiales, se nombrará entre las personas que desempeñen el profesorado del ramo correspondiente en las escuelas nacionales, o bien de entre los funcionarios o empleados de carácter técnico en establecimientos o corporaciones dependientes del gobierno.

Si no hubiere peritos de los que menciona el párrafo anterior y el juez o Ministerio Público lo estima conveniente, podrán nombrar otros. En estos casos, los honorarios se cubrirán según lo que se pague por costumbre en los establecimientos particulares de que se trate, los



Metilendioximetanfetamina (MDMA)

empleados permanentes de los mismos, teniendo en cuenta el tiempo que los peritos debieron ocupar en el desempeño de su comisión.

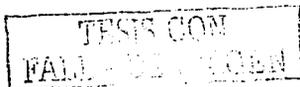
Art.182 - El juez, cuando lo crea conveniente, podrá ordenar que asistan los peritos a alguna diligencia y que se impongan de todo el proceso o de parte de él (49).

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



INDICE BIBLIOGRAFICO

1. NIDA: National Institute of drugs abuse "Extasis 12949" NIDA, Infobox
<http://www.nida.nih.gov/Infobox/Ecstasy-Sp.html>
2. Amphetamines Medical Information
http://www.drugbase.co.za/data/med_info/amphetam.htm
3. Cabrera Bonet Rafael, Mencias Rodríguez Emilio y Cabrera Fomeiro José "Toxicología de los Psicofármacos" , Editorial Mosby/Doyma Libros, 1994, p.p 251
4. Dr. Maisterena Jorge A. . Introducción a al investigación biomédica sobre las Anfetaminas. Centros de Integración Juvenil, I Reunión Nacional Simposium 30 al 1º de abril " Anfetaminas" , México 1998, p.p 1-8
5. Kaplan Laurence A. Amado J. Pesce, "Química Clínica " Editorial Médica Panamericana , Buenos Aires 1990, p.p. 381
6. Souza y Machorro Mario , "Diagnóstico y Tratamiento de los Síndromes Adictivos". JGH Editores 2000 p.p 1, 57
7. Freixa F. y Soler P.A. "Toxicomanías un enfoque multidisciplinario" Barcelona 1981 p.p. 3, 213- 219, 227-229.
8. Ruiz Loyola Benjamín "Drogas de diseño" Revista ¿cómo ves?, Publicaciones UNAM, septiembre 2002, 4 (46), p.p.10 -14.
9. ARVO NET: Cenarruzabeitia Edurme , "Extasis : una droga para una época.algunos aspectos de toxicidad".
<http://www.arvo.net/includes/documento.php?idDoc=5523&dSec=807>



Metilendioximetanfetamina (MDMA)



10. Salles J. y Dierssen M. "Neurobiología del abuso de anfetaminas y sustancias derivadas" Meana J.J., Barturen F. "Psicoestimulantes, cocaína, anfetaminas y xantinas, Instituto Deusto de drogodependencia Universidad de Deusto Bilbao 1993. p.p 47-85

11. Goodman and Gilman "Las bases Farmacológicas de la Terapéutica" Editorial Médica Panamericana Herschel, 1945, p.p. 484-485

12. CONDICIONES ADICTIVAS: Magí Farré, Pere N. Roset, Rafael de la Torre, Sandra Poudevid, Cándido Hernández-López, Ana María Peiró, Esther Menayo, Isabel Sánchez, Jordi Camí "Farmacología Clínica De La 3,4-Metilenodioximetanfetamina (Mdma, Éxtasis)" Sumario - Martes 27 de Noviembre 2001. Volumen 1 - Número 01 ,Unidad de Farmacología, Instituto Municipal Investigación Medica (IMAS-IMIM), Universidad Autónoma de Barcelona, Universidad Pompeu Fabra.

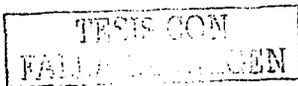
<http://www.conductasadictivas.org/conductas/html/articulos/farmacologia1/htm>

13. LABORATORIOS AMERICA: Arroyave Hoyos Claudia Lucía, "Extasis" <http://www.laboratoriosamerica.com.co/web/congreso2001/Html/Extasis.htm.101k>

14. CENIDS: Ley General de Salud publicada en el Diario Oficial de la Federación, México, D.F., a 7 de mayo de 1997. <http://cenids.insp.mx/levsalud/transit.html>

15. Index Merck and Encyclopedie of Chemicals, drugs and Biologicals, Twelfth Edition, Published by Merck Research 1996, p.p. 98, 611, 981, 982, 1017

16. E.G.C. Clarke Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material , 1986, p.p. 349, 350, 584, 585, 766, 767



Metilendioxitmetamfetamina (MDMA)

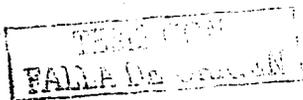
17. E.G.C. Clarke ,Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material , 1974 ,p.p. 140, 141, 192, 193
18. Goodman and Gilman "Las bases Farmacológicas de la Terapéutica"Editorial Médica Panamericana Herschel,1996 1-10
- 19.Goth Andres "farmacología Médica, principios y conceptos" Editorial Interamericana S.A. 1968. p.p. 15
20. LECTURA:ILCE: Brailowsky Simón "Las sustancias de los sueños neuropsicofarmacología" la ciencia desde México Fondo de Cultura Económica.1995. Capítulo VI
http://lectura.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/htm/sec_12.htm
21. Korenman Stanley G., Barchas Jack D. "Biological Basic of Substance Abuse" New York Oxford University Press 1993, p.p.299-307.
22. Berger Philip A, Ciaranello Ronald D. Elliot Gleen R. "Psycho-Pharmacology from Theory yo Practice" Edited by New York 1977 p.p. 334-339
23. Bueno José A, Sabanés Francisco, Salvador Luis, Gascón José, "Psicofarmacología Clínica" Salvat Editores S.A. 1985 España. p.p. 291-295
24. Kreth K, Kovar K, Schwab M, Zanger UM "Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "ecstasy" related designer drugs" , Pharmaceutical Institute , University of Tubingen Biochem Pharmacol 2000 jun 15.59(12):1563-71
25. Camí J, Farré M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A, San L, de la Torre R. "Human pharmacology of 3,4-Methylenedioxyamphetamine ("Ecstasy"): Psychomotor performance and subjective effects". J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 455-66.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metilendioxi metanfetamina (MDMA)



26. Barry K. Logan, Ph.D., DABFT and Fiona J. Couper, PhD. "3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, Ecstasy) and Driving Impairment", *J Forensic Sci* 2001; 46(6):1426-1433
27. Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* 2000; 152: 230-48.
28. Mas M, Farré M, de la Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J, Camí J. Cardiovascular and neuroendocrine effects, and pharmacokinetics of MDMA in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 136-145.
29. de la Torre R, Farré M, Roset PN, Hernández-López C, Mas M, Ortuño J, Menoyo E, Pizarro N, Segura J, Camí J. Pharmacology of MDMA in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 914: 225-237.
30. Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Pichini S, Di Carlo S, Roset PN, Ortuño J, Segura J, de la Torre R. Immunomodulating properties of MDMA alone and in combination with alcohol: a pilot study. *Life Sci* 1999; 65: 309-316.
31. Burgess C, O'Donohoe A, Gill M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 287-294.
32. Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. 3,4-Methylenedioxyamphetamine ('Ecstasy')-induced Serotonin Neurotoxicity: Studies in Animals. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 5-10.
33. Hegadoren KM, Baker GB, Bourin M. 3,4-Methylenedioxyamphetamine analogues in humans: defining the risks to humans. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23: 539-553.
34. McGuire PK. Long term psychiatric and cognitive effects of MDMA use. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 153-156
35. James R. Gill, M.D.; Jonathan A. Hayes, M.D.; Ian S. de Souza M.D.; Elizabeth Marker, Ph.D. and Marina Stajic, Ph.D. "Ecstasy (MDMA)



Metilendioxitetanfetamina (MDMA)

Deaths in New York City: A Case Series and Review of the literature" J. Forensic Sci 2002;47(1):121-126

36. Villanueva E. Cañadas , A. Pla Martínez "investigación Toxicológica" J.A. Gisbert Calabuig, "Medicina Legal y Toxicología" MASSON -SALVAT 4ª Edición p.p 576-586

37. Contreras Federico Andrés " Estudio Sobre Implementación de técnicas analíticas rápidas de toxicología para guardias bioquímicas y laboratorios de mediana complejidad.

38. Safertein R. " criminalistics and introduction to forensic science" Chapter 9 Drugs, PRENTICE HALL, sixth edition, 1998 p.p. 272

39. Thoma Jerry J., Bondo Paul B., Sunshine Irving "Guidelines for Analytical Toxicology Programs" Volume 1, Published by CRC Press, Inc.

40. Jungreis Ervin , "Forensic application of Spot Test Analysis, Clinical environmental and geochemical application" John Wiley & Sons, USA ,1985,p.p. 89

41. Anderson Sauna C., Cockayne Susan, "Química Clínica ", Editorial Interamericana Mc. Graw-Hill , México 1995, p.p. 475-476

42. Manual de procedimientos. Procuraduría de Justicia

43. Dieter Felsher, Ph.D. and Katja Schulz Ph.D. "Screening of Amphetamine/Methamphetamine and Their Derivatives in urine using FPIA and Trae¹M₈ and the scope and limits of a subsequent identification by means of the REMEDITM HS system" J Forensic Sci 2000;45(6): 1327-1331

44. Dieter Felsher, Ph.D. and Katja Schulz Ph.D. "Screening of Amphetamine/Methamphetamine and Their Derivatives in urine using FPIA and Trae¹M₈ and the scope and limits of a subsequent

Metilendioximetanfetamina (MDMA)

identification by means of the REMEDITM HS system" J Forensic Sci 2000;45(6): 1327-1331

45. Kim L. Kelly , Pharm D. "The accuracy and reliability of test for drugs of abuse in urine samples Vol. 8 No. 5 , 1988.

46. Cody and Rodger John T L. Foltz "GC/MS Analysis of Body Fluids for Drugs of Abuse" by CRC Press Inc. 1995. p.p. 19-28

47. Quiroz Cuarón Alfonso "Medicina Forense" Editorial Porrúa S.A. México 1993. p.p. 841-843

48. García Ramírez Sergio "Panorama del Derecho Mexicano, Derecho Penal", Serie Jurídica , Mc Graw Hill 1998 p.p. 153- 156

49. Leyes y Códigos de México , Código de Procedimientos Penales, Editorial Porrúa, 42ª Edición, México 1990. 43-47, 273-274

50. Diccionario Pequeño Larousse ilustrado Grupo Editorial Mexicano, S.A. de C.V. 1982

51. Silva Silva Hemán, "Medicina Legal y Psiquiatría Forense", Tomo II , Editorial Jurídica de Chile 1995.p.p.547-549

52. Jungreis Ervin , "Forensic application of Spot Test Analysis, Clinical environmental and geochemical application" John Wiley & Sons, USA ,1985,p.p. 89

53. John Jackson, "Handbook of Analytical Toxicology", Isolation procedures, Editor Irving Sunshine, The Chemical Rubber Co. -Spot Test p.p. 391-393

54. Clayton I. Thomas Diccionario Médico Enciclopedia, Ed. El manual moderno S.A. de C.V.. México 1997.

55. Diccionario Enciclopédico Mastr Olimpo Ediciones, 1993, Detraктор Floreac.

