

336427

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO



CAMPUS CHAPULTEPEC

ESCUELA DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

INCORPORADA A LA U. N. A. M.

TOXICOCINETICA DE BENZODIACEPINAS, COCAINA  
Y PEYOTE CONSIDERADAS COMO DROGAS DE  
ABUSO EN EL ORGANISMO HUMANO

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**Q U I M I C O**  
**FARMACEUTICO BIOLOGO**  
P R E S E N T A  
**MYRIAM PRISCILIANA CASTRO ORTEGA**

DIRECTOR DE TESIS: M. en C. ANGELICA CALDERON VILLAGOMEZ

MEXICO D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## AGRADECIMIENTOS

**M**is padres, a quienes la  
**I**lusión de su vida a  
**S**ido convertirme en una  
**P**ersona de provecho.  
**A** quienes me han heredado los tesoros más  
valiosos que pueden  
**D**ársele a un hijo: Vida, Amor y la  
**R**iqueza del sacrificio para formarme y  
**E**ducarme. A quienes nunca podré pagarles todo  
lo que me han dado, como lo son:  
**S**us desvelos. Ni aún con las riquezas más  
grandes del mundo. Por esto y por muchas cosas  
más.

**¡Mil Gracias!**

**Los Ama su Hija**

Agradezco cariñosamente a mi  
**HERMANO** por demostrarme que el cariño entre  
Hermanos, es lo más valioso que la vida puede  
Regalarte.

Agradezco el apoyo prestado por la  
Procuraduría General de la República por haberme  
Dado las facilidades para llevar acabo este proyecto.

Un afectuoso agradecimiento a:  
Q.F.B. Isidro Hinojosa López  
Q. Alfonso Aquino  
Q.F.B. Carlos García Trejo  
M. en C. Agélica Calderon Villagmez  
Por poner un granito de arena en este  
Proyecto, para seguir sobresaliendo  
En mi vida profesinal y personal.

Agradezco a mi gran AMIGA  
Laura María Hernández Domínguez  
Por su apoyo incondicional durante toda la carrera  
Y sobre todo por ese gran regalo SU AMISTAD.  
Y a todas las personas que hicieron de este sueño,  
Una gran y anhelada realidad.

Gracias a esos dos grandes seres que siempre  
estarán en mi mente y mi corazón.

¡ MUCHAS GRACIAS !

**TOXICOCINÉTICA DE BENZODIACEPINAS,  
COCAÍNA Y PEYOTE CONSIDERADAS COMO  
DROGAS DE ABUSO EN EL ORGANISMO  
HUMANO**

# ÍNDICE

Página

<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	2
Benzodiazepinas .....	3
Cocaína .....	5
Peyote (Mescalina) .....	9
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	12
<b>OBJETIVOS:</b>	
Generales .....	15
Específicos .....	15

## CAPITULO I. BENZODIAZEPINAS

1.1 Generalidades.....	17
1.2 Clorodiazepóxido.....	32
1.2.1 Formula, nombres científicos y nombres comerciales.....	32
1.2.2 Absorción.....	33
1.2.3 Distribución y metabolismo.....	35
1.2.4 Excreción.....	36
1.3 Diazepam.....	37
1.3.1 Formula, nombre científico y nombres comerciales.....	37
1.3.2 Absorción.....	38
1.3.3 Distribución y metabolismo.....	40
1.3.4 Excreción.....	41

	Página
1.4 Flunitracepam.....	42
1.4.1 Formula, nombre científico y nombres comerciales.....	42
1.4.2 Absorción.....	43
1.4.3 Distribución y metabolismo.....	44
1.4.4 Excreción.....	45

## **CAPITULO II. COCAÍNA**

2.1 Generalidades.....	47
2.2 Formula, nombres científicos y nombres comerciales.....	51
2.3 Absorción.....	52
2.4 Distribución y metabolismo.....	55
2.5 Excreción.....	60

## **CAPITULO III. PEYOTE (MESCALINA)**

3.1 Generalidades.....	62
3.2 Formula, nombres científicos y nombres comerciales.....	66
3.3 Absorción.....	67
3.4 Distribución y metabolismo.....	69
3.5 Excreción.....	71

## **CAPITULO IV. CONCLUSIONES**

4.1 Conclusiones.....	72
Glosario .....	76
Bibliografía.....	81



## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

	Página
Fotografía de algunas presentaciones de las benzodiazepinas.....	17
Diagrama de las diferencias estructurales entre las benzodiazepinas.....	19
Tabla de la clasificación farmacocinética de las benzodiazepinas basada en su vida media de eliminación.....	20
Gráfico sobre efectos clínicos del diazepam con diversas vías de administración contra tiempo.....	21
Esquema de la biotransformación de algunas Benzodiazepinas.....	23
Tabla comparativa del metabolismo de las Benzodiazepinas.....	24
Tabla de los usos principales de las benzodiazepinas.....	26
Tabla de las variables que modifican la depuración y vida media de eliminación de algunas benzodiazepinas.....	28
Fotografía de las hojas y polvo de la cocaína.....	47
Diagrama del destino metabólico de la cocaína.....	57
Diagrama de la síntesis enzimática de dopamina, noradrenalina y adrenalina.....	59
Fotografía del cactus del peyote.....	62
Diagrama de los metabolitos de la mescalina.....	69

## **JUSTIFICACIÓN:**

Proporcionar a la población información acerca de las dosis efectivas para producir un efecto psicótico en el organismo a partir del consumo de benzodiazepinas, cocaína y peyote.

Proporcionar a la comunidad científica información necesaria de vías de administración, absorción, distribución, biotransformación y eliminación de las benzodiazepinas, cocaína y peyote.

Dar a conocer al personal médico sobre los metabolitos activos de las drogas de abuso para el consumo humano.

Resaltar el parámetro de vida media de las drogas de abuso para dar conocer la cantidad necesaria para presentar sobredosis.

# **A N T E C E D E N T E S**

## BENZODIACEPINAS

Cook y Kelleher en el año de 1963 con base en el efecto de tranquilidad (amansamiento) en los monos, probaron el fármaco en los humanos relacionando las necesidades terapéuticas del individuo. Nace en este mismo año el diacepam. <sup>1,3</sup>

En el año de 1966 fueron empleadas por primera vez como anestésicos intravenosos en el Reino Unido (principalmente el diacepam). <sup>2</sup>

En 1973 Randall y Kapell, determinaron los efectos contra la ansiedad en los humanos, a partir del amansamiento de los monos. Siendo estudiada en este mismo año por Sternbach la relación estructura – actividad de estas. <sup>1</sup>

En la actualidad los hipnóticos utilizados con más frecuencia pertenecen al grupo de las benzodiacepinas, cuyo primer componente, el Fluracepam, se introdujo en 1970. <sup>1</sup>

Los derivados benzodiacepínicos dominan en la actualidad el campo de los fármacos ansiolíticos. Entre los compuestos disponibles se encuentran: Cloracepato, Clordiacepóxido, Clonacepam (anticonvulsionante), Diacepam, Flunitrazepam, Fluracepam (hipnótico), Halacepam, Loracepam, Oxacepam, Pracepam, Temacepam (hipnótico), Alprazolam y Triazolam (hipnótico). <sup>2,3,5</sup>

El efecto más importante de las benzodiacepinas se ejerce en el sistema límbico y específicamente en el hipocampo del lóbulo temporal. El efecto ansiolítico está quizá relacionado con la disminución en el recambio de la serotonina. Mediante las benzodiacepinas se aminora e incluso se anula la sensación de angustia, provocando una situación de bienestar. <sup>1,5,24</sup>

Las benzodiazepinas provocan como otras drogas, el fenómeno de tolerancia y en especial “tolerancia cruzada”, que es un efecto por el cual un consumidor de varias drogas se hace tolerante a una de ellas siendo también tolerante a otros compuestos, a pesar de no haber tenido con éstas ningún encuentro previo. De esta forma un sujeto que fue tratado con un barbitúrico puede volverse tolerante al mismo, necesariamente tomar cada vez más cantidad para obtener la misma sensación.<sup>1,5,24</sup>

Las benzodiazepinas causan dependencia por lo que deben usarse en tratamientos de cortos tiempos. Al suspender un tratamiento con benzodiazepinas, pueden pasar tres semanas hasta que el cuerpo se deshabitúa. Durante este tiempo se puede notar una piel muy sensible al dolor, molestias intestinales, alteraciones en la visión, hipotensión, cuadros de confusión y alteraciones del sueño. Se puede diferenciar 3 grupos importantes de benzodiazepinas de acuerdo a la duración de su acción: De acción corta (entre 1 y 6 horas), de acción intermedia (entre 6 a 24 horas) y de acción larga (de 24 a 100 horas).<sup>1,24</sup>

La vía de administración a la que con mayor frecuencia se recurre para fines de abuso de psicotrópicos es la oral. Si bien algunos de ellos como el diazepam y el flunitrazepam se pueden administrar parenteralmente, el clordiazepóxido combinado con clidinio (Libras) sólo puede administrarse oralmente.<sup>1,2</sup>

Las benzodiazepinas tienen un margen amplio de seguridad, en general son fármacos poco tóxicos, y de ahí deriva su uso popular; sin embargo son capaces de provocar algunas manifestaciones nerviosas como somnolencia, cefaleas, mareos, alteraciones de la memoria y deterioro de la función sexual con dosis elevadas. Se utilizan para tratar cuadros de pánico, contracturas musculares, síntomas de nerviosismo, insomnio, ansiedad y convulsiones.<sup>3,7</sup>

## COCAÍNA

La cocaína es una de las drogas más antiguas que se conocen, el uso ritual y terapéutico se remota por lo menos 500 años antes de Cristo. En un principio la coca se empleaba en ceremonias religiosas para introducir el trance de meditación y como ayuda para comunicarse con la naturaleza. Los Incas reservaban el consumo de la coca para los nobles y sacerdotes además aquellos que gozaban de extremo favor imperial también se les permitía consumirla.<sup>4,43</sup>

Durante el imperio de los Incas, las distancias entre los pueblos eran muy largas y la comunicación se realizaba por medio de mensajes enviados a pie, los mensajeros que se llamaban “chasquis”. Para soportar viajes largos los “chasquis” masticaban las hojas de coca, la cual les proporcionaba energía y les permitía soportar el hambre, el frío y la fatiga. Durante la invasión española la coca fue usada por los conquistadores para dominar y explotar a los indígenas, los cuales eran obligados a trabajar en las minas y se usaban los efectos estimulantes de la coca para disminuir los descansos, la comida y el agua. De esta manera el consumo de la hoja de coca se generalizó entre la población perdiendo su carácter mágico – religioso y llegó incluso a ser utilizada como pago de una parte del salario de los trabajadores de las minas.<sup>43</sup>

Fueron químicos alemanes los que en 1862 aislaron por primera vez un alcaloide a partir de la hoja de coca, el resultado fue un compuesto químico basado en el nitrógeno que extrajeron de hojas traídas del Perú, por una expedición austriaca que la nombró Cocaína.<sup>43</sup>

En la guerra de 1870, entre Alemania y Francia los soldados germánicos usaron cocaína para reponerse de la fatiga. En Viena Sigmund Freud la usaba constantemente hasta que dañó a uno de sus amigos, el iniciador del psicoanálisis consideraba que le servía para acabar las molestias del asma y para el malestar estomacal. A inicios del siglo se fabricaron muchas de las llamadas “Medicinas de Patente” con contenido de cocaína.<sup>43</sup>

Otros investigadores ampliaron rápidamente la investigación inicial de Koller (a quien se le acreditó la introducción de la cocaína como anestésico local). Hall, en 1884, introdujo la anestesia local en odontología; al año siguiente, Halsted, al demostrar que la cocaína detiene la transmisión en los troncos nerviosos, dio fundamento a la anestesia quirúrgica por bloqueo. A principios del siglo XX se comenzó a consumir por aspiración nasal. En esta época eran desconocidos sus efectos perjudiciales tanto de los reactivos que se empleaban para su fabricación como de ella misma, por lo que estaba presente en las fórmulas de bebidas, jarabe contra la tos, lociones capilares y cigarrillos.<sup>4,40</sup>

En la década de 1980, los experimentos sobre patrones de consumo y cantidades certificaron sus efectos sobre la adrenalina estrechamente relacionada con la agresividad. En las dos últimas décadas hubo un enorme incremento en la cantidad de personas adictas a la cocaína, resaltándose como dato significativo la adicción simultánea a otras sustancias. Las consecuencias de su consumo son complejas, involucrando daños de muy diversa índole: cerebrales, sociales, familiares, medioambientales, etc.<sup>42</sup>

En 1990 existían en EE.UU. más de 78 bebidas registradas con componentes de cocaína, lo que incrementó su producción en los países donde se cultivaba coca, fundamentalmente Perú.<sup>43</sup>

La cocaína (Benzoilmetilecgonina –  $C_{17}H_{21}NO_4$ ) es un alcaloide cristalino, que por su estructura química se trata de una base aminoalcohólica relacionada con la atropina. La cocaína es un éster del ácido benzoico, unido a una base nitrogenada.<sup>4,30</sup>

La cocaína y el clorhidrato de cocaína, son los preparados oficiales del alcaloide. Son polvos cristalinos blancos. El alcaloide base se disuelve bien en los disolventes orgánicos; el clorhidrato es soluble en agua.<sup>8,4</sup> Su estructura básica es la misma que la de los anestésicos sintéticos, de ahí que comparte con ellos algunas propiedades de este tipo.<sup>4</sup>

La planta o árbol de la coca *Erythroxylon coca*, se cultiva en la zona occidental de América del sur, que comprende el norte de Colombia, la región de Cochabamba en Bolivia y en Perú, sus laderas andinas a lo largo del pacífico, en algunas ocasiones, cualquiera de sus 200 variedades puede crecer silvestre. Además de los citados países latinoamericanos, en la actualidad también se cultiva en Brasil, la India y Pakistán.<sup>40</sup>

La cocaína se consume habitualmente por vía inhalatoria además de otras vías como lo son: endovenosa, oral y menos frecuente, por aplicación directa sobre membranas mucosas de la boca, el recto y la vagina. Una variación en la administración, es la inhalación de humo producido por la combustión de la sustancia cuando esta es fumada. La cocaína en forma de clorhidrato, con mayor frecuencia es inhalada, o diluida en solución que se inyecta directamente a la circulación venosa; por inhalación que es la vía normal de administración, no produce dependencia física, de tal forma, que tras su consumo, el sujeto no sufre síndrome de abstinencia, o por lo menos, no manifiesta trastornos físicos, aunque sí se han descrito algunas modificaciones o alteraciones del estado de ánimo del individuo como, insomnio, irritabilidad, depresión, cansancio, alteraciones de la memoria, paranoia, etc. Sin embargo, cuando la cocaína se consume, por vía intravenosa, si se produce dependencia física, y el sujeto sufre síndrome de abstinencia tras la interrupción del consumo.<sup>4, 30, 38, 39,</sup>



La cocaína fundamentalmente produce un estímulo del S.N.C y los efectos que produce en el sujeto por esta estimulación son: euforia, locuacidad, sensación de gran fuerza física y agudeza mental. <sup>4,30,39</sup>

Todo esto va acompañado de una serie de manifestaciones físicas que son el resultado del efecto estimulante de la cocaína a nivel de los distintos aparatos y sistemas del organismo, apareciendo como manifestaciones sobre el sistema cardio – vascular (taquicardia, hipertensión, alteraciones del ritmo cardiaco, arritmias, paro cardiaco), y sobre el aparato respiratorio. Comúnmente causa congestión nasal, que puede presentarse o no con secreción líquida, el uso por vía intramuscular expone al adicto a infecciones de SIDA, hepatitis B y C, tétanos y otras enfermedades infectocontagiosas. <sup>4,30,40</sup>

La cocaína es una droga extremadamente adictiva, cuyos efectos se perciben en un lapso de 10 segundos y dañan alrededor de 20 minutos. Dada su alta capacidad de producir daños y hasta destrucción celular, las sensaciones que eran placenteras en sujetos recién iniciados se convierten en efectos desagradables como agitación, llanto, irritabilidad, alucinaciones de tipo visual, auditivo y táctil, delirio paranoíde, amnesia, estupor, depresión grave y tendencias suicidas. <sup>4,8,40</sup>

## PEYOTE (Mescalina)

El payani (el que corre ligeramente), el que interpreta los sueños ingiriendo el ololiuqui. Probablemente es quien se encontraría más cerca de la práctica contemporánea de la interpretación de los sueños en la psicoterapia. El ololiuqui, reportó Francisco Hernández, quien era el protomédico del rey Felipe II: es una planta voluble de cuyas raíces nacen tallos redondos, verdes y delgados semejantes a fibras, las cuales llevan hojas verdes, delgadas y en figura de corazón, flores blancas y un poco alargadas. Actualmente esta planta se conoce con el nombre de peyote.<sup>2,30</sup>

El peyote, cuyo nombre es “jiculi”, es el sacramento religioso tradicional de muchas tribus nativas de México. Los adivinos aztecas conseguían inspiración comiendo además de peyote, hongos alucinógenos que ellos llamaban “teonanacatl” o “carne de Dios”.<sup>35</sup>

En 1888 el doctor Louis Lewin aisló varios alcaloides del Peyote y creó el primer reporte sobre sus características químicas.<sup>33</sup>

El peyote contiene numerosos alcaloides. El principal es la mescalina, que fue aislada por Heffer en 1897. La fuente más común de la mescalina es el peyote aunque esta también se encuentra en otros cactus como el *Trichocen perunans* y el San Pedro.<sup>35</sup> la mescalina se obtiene de las partes carnosas ó botones de esta planta, que ha sido usada por indígenas del norte de México desde tiempos inmemorables como parte tradicional de sus ritos religiosos.<sup>34</sup> La iglesia Nativa Norteamericana, que utiliza el peyote en sus ceremonias religiosas ha sido exenta de ciertas restricciones. El peyote es legal solo para ser utilizado en algunas ceremonias religiosas de las tribus indígenas.<sup>35</sup>

En 1945 se descubrió otra fuente de mescalina, el San Pedro el cual era usado por tribus del Ecuador. En 1970 se legalizó la posesión, manufactura y distribución del peyote y mescalina; de esta legalización eran exentos los miembros de “Native American Church” asociación fundada a finales de 1920.<sup>35</sup>

El peyote cayó al olvido durante años, pero hacia los años 30 se le volvió a prestar interés. Uno de los que contribuyeron a este suceso fue Aldous Huxley, quien narró sus experiencias con el empleo de mescalina en “The Doors of perception” y en “Heaven and Hell”.<sup>37</sup>

El peyote a sido usado en el área de México desde hace al menos 3000 años y sigue siendo usado hoy por los Huichol, Cora, Tepocanos, Yaqui y los Tarahumaras además de los miembros de sectas alrededor de todo el mundo.<sup>35</sup>

El cactus llamado peyote es originario del valle del Río Grande, tiene forma de zanahoria de alrededor de 12 cm de diámetro; la mayor parte de este se encuentra bajo la tierra dejando a la vista solo de 0.5 a 1 cm, a esta parte se le llama el “button”. Existen dos especies de Peyote: *Lophophora difusa* de color verde – amarillo y el *Lophophora williamsii* de color verde – azul. Ambos de diferentes áreas de México.<sup>35</sup>

Las protuberancias de la parte superior de la planta se cortan y se secan al sol para obtener el peyote o mescal, que contiene la principal sustancia activa que es la mescalina (mescalina; 3,4,5-trimetoxifenetilamina). Este se prepara en forma de pastelillos, tabletas o polvo; el polvo es hidrosoluble y puede administrarse por vía oral o inyectable. Otra de las formas de preparar el peyote es machacándolo hasta conseguir una pasta que se mezcla con agua, y posteriormente se bebe solo ó acompañado con alcohol.<sup>37</sup>

Una dosis de 350 a 500 mg de mescalina produce ilusiones y alucinaciones por periodos de 5 a 12 horas.<sup>35</sup>

Los efectos comienzan aproximadamente en 50 minutos después de la ingestión durando alrededor de 10 horas. El tope del viaje es de 4 horas aproximadamente después de su ingestión.<sup>35</sup>

Produce una intoxicación alucinógena que se divide en dos partes o fases muy marcadas: La primera de sobreexcitación y otra de pereza física y tranquilidad nerviosa en la cual se presenta las visiones coloreadas. El peyote produce sensaciones como: actividad, euforia y alteraciones anímicas de gran importancia. Calma el hambre y la sed. Se produce dilatación de las pupilas y se crea un proceso de agudeza visual, sensibilidad a la luz, percepción extraordinaria de colores y contrastes, detalles insignificantes de objetos. Se producen percepciones interiores y alucinaciones fantasiosas.<sup>37</sup>

El peyote parece actuar sobre el centro óptico del cerebro. Se ha demostrado que es capaz de transformar los sonidos en impresiones luminosas, cromáticas y en imágenes. Destaca el desdoblamiento de la personalidad y la fusión de está con los objetos del mundo externo.<sup>37</sup>

Los estudios médicos del peyote han revelado su efecto antibiótico contra bacterias resistentes a la penicilina. Se utiliza para muchos propósitos: como ayuda al parto, tratamiento de la infertilidad, incremento del vigor en los mayores y para adivinación ó inspiración artística.<sup>9</sup> Se utiliza para tratar artritis, reumatismo, pleuresía, resfriados y gripe, espasmos nerviosos, parálisis, ceguera, desordenes del oído y dolores diversos. Los usuarios informan que libera de la ansiedad y las hostilidades con una sensación de unidad hacia el prójimo y la naturaleza.<sup>35,37</sup>

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

El aumento considerable en el consumo y tráfico de sustancias psicotrópicas y estupefacientes en los últimos años dentro del país, ha desencadenado el desarrollo de síntesis químicas de nuevos compuestos creando así una diversificación de drogas de abuso para el ser humano.

Esto ha llevado al incremento de nuevas técnicas de identificación, además de equipos básicos para el análisis de dichas drogas de abuso que han sido introducidas y comercializadas en el país.

La problemática del consumo de las drogas se vincula principalmente a los factores: político, económico y social. Siendo paradójico el hecho de que existan sustancias legalmente permitidas cuyo consumo masivo, es abierto y totalmente comercial, tales drogas como el alcohol, el tabaco y la cafeína pueden tener consecuencias graves sobre la salud del individuo. Los efectos de las drogas sobre las funciones del organismo son diversos y no dependen exclusivamente de sus propiedades químicas, sino también de otros factores, entre los cuales se encuentran el tipo de droga, la dosis, la salud, el órgano blanco, etc.

El incremento en el número de drogas de abuso y de las disposiciones legales relacionadas con ellas, eleva la presión sobre los laboratorios químicos legales para el desarrollo de nuevas y avanzadas técnicas de investigación e identificación de nuevas y desconocidas drogas de abuso. Los analistas deben adquirir conocimiento y experiencia sobre más sustancias y estar preparados para la utilización de métodos de identificación y análisis más rápidos y específicos, además de obtener datos químicos, médicos y legales sobre la calidad, apariencia física y concentración de sustancia o sustancias activas presentes en los psicotrópicos y estupefacientes como la cocaína, benzodiazepinas y peyote (mescalina).

En la presente revisión se abordara el estudio principalmente de las drogas de abuso tales como: cocaína, benzodiazepinas y peyote (mescalina). Sin embargo en el caso de las benzodiazepinas solo se tomaran en cuenta las tres principales empleadas comúnmente como de consumo constante e ilegal para la comunidad, que además son consideradas las dos primeras como prototipos del grupo de las benzodiazepinas: diazepam, flunitrazepam y clorhidrato de clordiazepóxido.

Debemos establecer que la molécula del diazepam es considerada como el precursor del grupo de las benzodiazepinas, por esto muchas referencias bibliográficas basan el estudio de este grupo en esta molécula, así mismo se establece el perfil farmacológico y toxicológico de cada una de ellas, además de su efecto nocivo en el organismo humano. Recordando que este grupo de sustancias es utilizado para fines terapéuticos como psiconalépticos y antidepresivos.

La cocaína es considerada como una de las drogas de abuso de mayor índice de comercialización y consumo en el país, esta droga es empleada en la actualidad para el tratamiento de enfermedades terminales como el cáncer además es empleada como anestésico local. Existen extensos y variados estudios sobre los efectos tóxicos el perfil farmacológico de esta, por tanto en la actualidad su estudio e identificación son menos complicados gracias a la diversidad de citas bibliográficas.

El peyote ha sido y sigue siendo droga de abuso característica de rituales religiosos dentro de las diferentes culturas indígenas alrededor de países mesoamericanos, su consumo actual entre la población juvenil se ha incrementado la cual hace un estupefaciente interesante para el estudio de muchos laboratorios químicos legales, además de conocer y profundizar más acerca de su perfil toxicológico. Para efecto del presente se abordara su principio activo conocido como Mescalina.

## **OBJETIVOS GENERALES:**

Revisar los efectos toxicológicos de las drogas de abuso desde su administración hasta su eliminación y efectos secundarios en el organismo.

Proporcionar a partir de referencias bibliográficas la dosis mínima efectiva para alcanzar el efecto farmacológico en el organismo de las benzodiazepinas, cocaína y peyote.

Conocer los aspectos farmacocinéticos de las benzodiazepinas, cocaína y peyote (mescalina) en el organismo humano basándose en citas bibliográficas.

## **OBJETIVO ESPECIFICO:**

La presente revisión tiene como propósito fundamental conformar una fuente de referencia y consulta sobre las especies químicas, legales y medicas de las benzodiazepinas, cocaína y peyote (Mescalina), basándose en el estudio de sus generalidades y farmacocinética (toxicocinética).

Revisar la dosis mínima efectiva para producir un efecto tóxico de las principales drogas de abuso: Benzodiazepinas, Cocaína y Peyote (Mescalina) basándose en consultas bibliográficas especializadas.

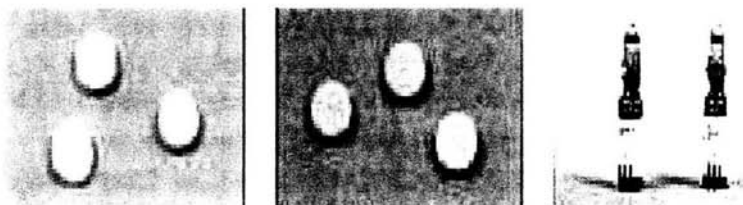


# C A P I T U L O I

## B E N Z O D I A C E P I N A S

## 1.1 GENERALIDADES

En el año de 1933 fueron sintetizados por primera vez compuestos de este tipo. En el año de 1960 Randall y colaboradores informaron que el clordiazepóxido mostró interesante efecto relajante muscular y bloqueo de los reflejos medulares, es decir de cada una de ellas tranquilidad (amansamiento) en varias especies de animales en dosis muy bajas.<sup>1, 3, 12</sup>



Fotografía de algunas presentaciones de las benzodiazepianas.<sup>42</sup>

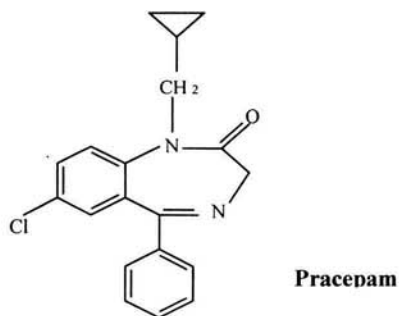
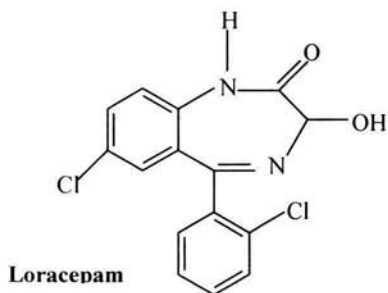
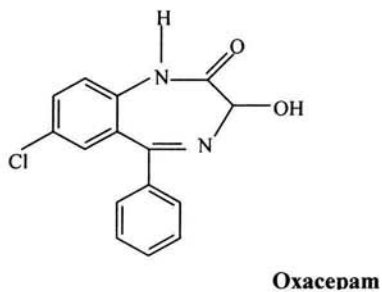
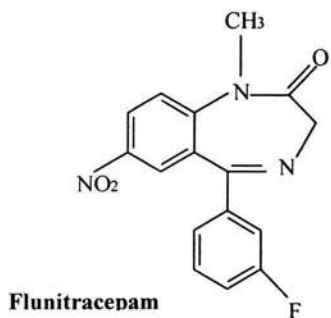
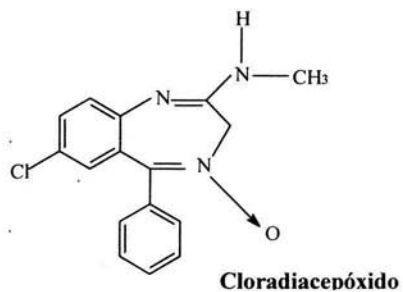
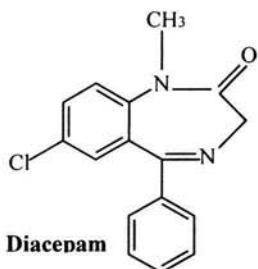
La popularidad de las benzodiazepinas ha aumentado con su introducción en la terapéutica como medicamentos ansiolíticos.<sup>5</sup> El grupo de las benzodiazepinas está constituido por diversos fármacos los cuales pueden dividirse en grupos importantes como: 1,4-benzodiazepinas, 1,5-benzodiazepinas (clobazam) y 3 hidróxi-1,4-benzodiazepinas (lorametazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam).<sup>9</sup>

Presentándose así importantes modificaciones estructurales las cuales además de marcar cambios en sus propiedades farmacocinéticas, modifican la unión a receptores y tejidos para llevar a cabo su actividad farmacológica, por ejemplo; desde el punto de vista estructural, las benzodiazepinas son 2-amino-4-óxidos o 1,3-dihidro-2-cetonas; el clordiazepóxido representa el primer grupo y el diazepam al segundo, en ambos casos un grupo electronegativo en la posición 7 es indispensable para la actividad psicofarmacológica.<sup>8,9</sup>

Otra modificación importante que debe considerarse es la proporción de las formas ionizada y no ionizada de los fármacos, la cual puede ser en gran parte factor determinante en la velocidad de absorción llevada a cabo en el aparato digestivo.<sup>8,9</sup> No obstante por pequeños que puedan parecer los cambios en la estructura, son capaces de producir grandes alteraciones físicoquímicas como es el caso del pKa del diazepam que es de 3.5 y el del midazolam que es de 6.0.<sup>9</sup>

Las diferencias estructurales mencionadas con anterioridad pueden observarse en la siguiente figura:

### Diferencias estructurales de algunas Benzodiazepinas.<sup>3</sup>



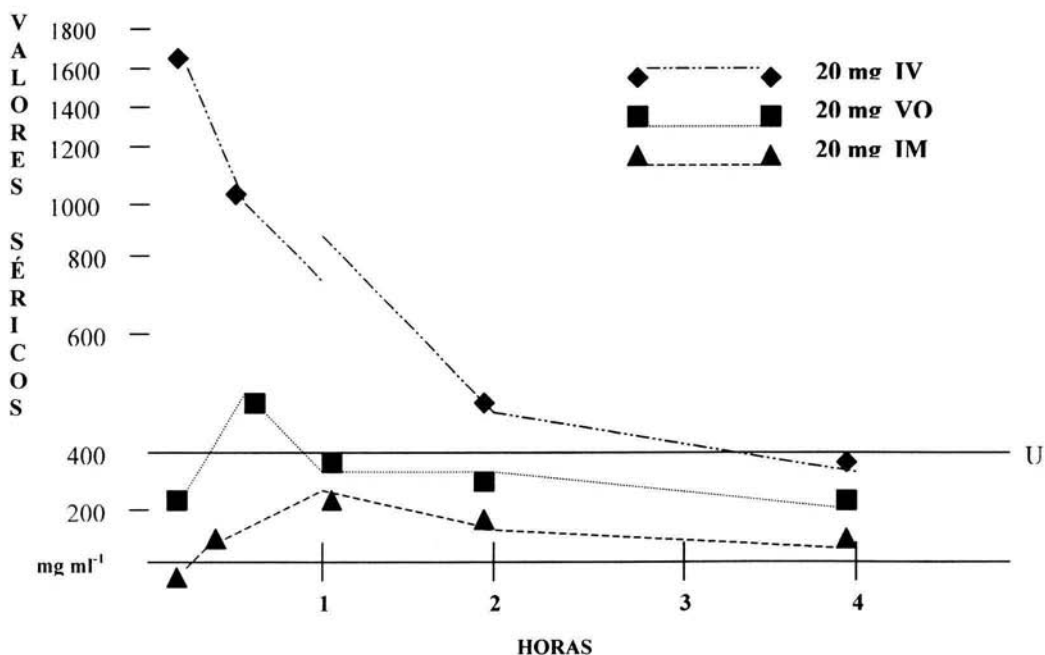
Otra forma importante de clasificar a las benzodiazepinas es hecha por Greenblat basándose en los rangos de vida media de eliminación, aunque esta clasificación no depende por completo de la vida media del compuesto original, sino también Greenblat tomó en consideración la de los propios metabolitos activos.<sup>9</sup> Es decir, un fármaco original que presenta una vida media corta y un metabolito activo principal de larga duración se considerará como de acción prolongada.<sup>9</sup> La clasificación antes mencionada se observará en la siguiente tabla:

**Clasificación farmacocinética de las benzodiazepinas basada en su vida media de eliminación.<sup>9</sup>**

Prolongada ( $T^{\beta 1/2} > 24h$ )	Intermedia ( $T^{\beta 1/2} 5 - 24h$ )	Corta ( $T^{\beta 1/2} < 5h$ )
Clobazam Cloracepato* Clordiazepóxido Desmetildiazepam Diazepam Fluracepam* Medacepam* Nitrazepam* Pracepam*	Alprazolam Bromacepam Clonacepam Estazolam Flunitrazepam Loracepam Oxacepam Temacepam	Midazolam Triazolam
* profármacos de metabolitos activos de larga duración		

La vía de administración más frecuente de este grupo tanto para fines de abuso como terapéutico es oral. No obstante el diacepam y el flunitracepam pueden administrarse parenteralmente en combinación con el clidinio (Libras) que solo puede ser administrado oralmente. La importancia de la vía de administración en la intensidad y duración de los efectos se observa en la siguiente gráfica, en donde con una misma dosis se observan efectos importantes, moderados o mínimos con administración intravenosa, oral o intramuscular. Generalmente la farmacocinética de las benzodiazepinas es directamente modificada por la vía de administración, dosis o la duración del tratamiento, pero de manera frecuente se observan variaciones individuales en la biodisponibilidad.<sup>1,9,14</sup>

**Efectos Clínicos del Diacepam por diversas vías de administración contra tiempo.<sup>9</sup>**



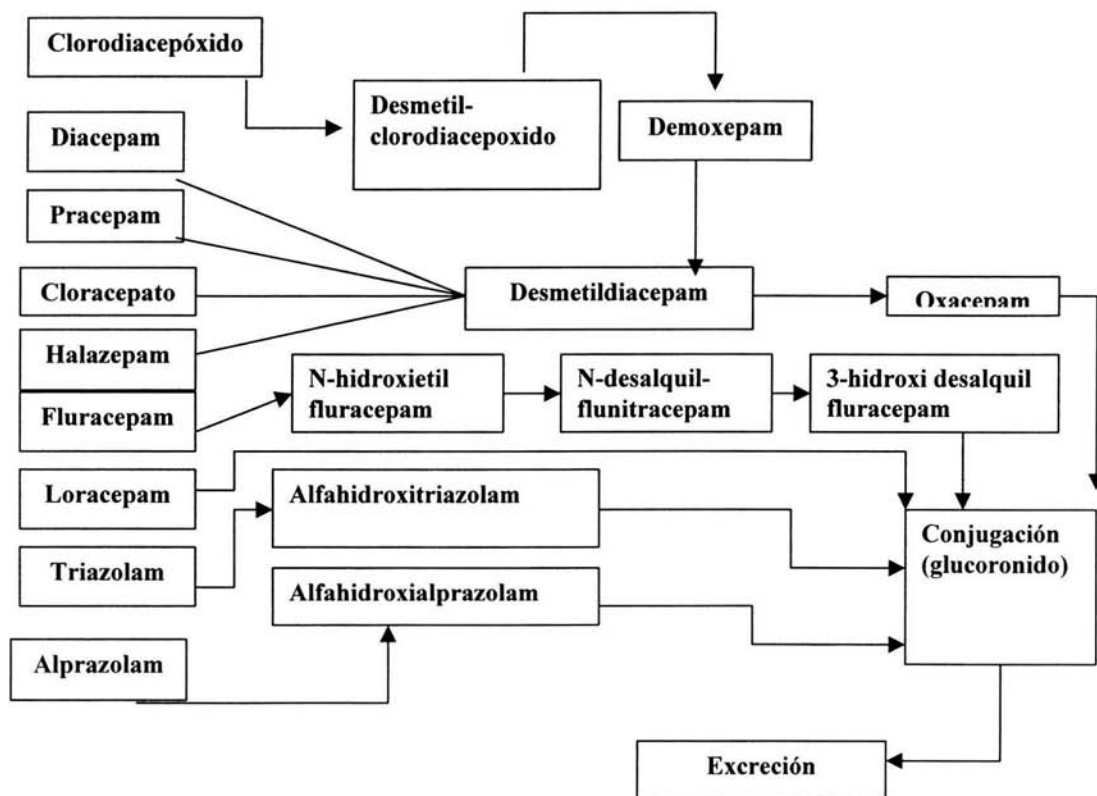
En el esquema anterior se muestran los efectos clínicos de diazepam por diversas vías de administración. Nótese que los valores séricos más elevados se obtiene con mayor rapidez con la administración intravenosa. Las concentraciones máximas son mayores y más rápidas con administración oral que con aplicación intramuscular. Todos los efectos clínicos (somnolencia, deficiencias en aritmética mental, amnesia, visión borrosa e incoordinación) se relacionan con las cifras sanguíneas. Los efectos son mínimos a valores menores de  $400 \text{ mg ml}^{-1}$  y más significativos por encima de  $1,000 \text{ mg ml}^{-1}$ , lo cual marca los valores terapéuticos en estos voluntarios sanos. Dibujada a partir de datos publicados por Hillestad y cols. "U" indica la concentración umbral.<sup>9</sup>

Como ya fue mencionado con anterioridad las benzodiazepinas usualmente son administradas por vías distintas a la intravenosa. Obviándose así que la velocidad de absorción tanto del aparato digestivo como del músculo influye sobre el incremento o descenso de los valores sanguíneos presentando además efectos sobre la latencia, intensidad y duración de la acción. Comúnmente entre los términos que se incluyen para describir la cinética de absorción se contemplan la vida media para la absorción aparente de primer orden, tiempo después de la administración en que aparece la concentración plasmática máxima, latencia o tiempo antes de que se inicie la absorción y biodisponibilidad, la cual se determina con la comparación de las áreas bajo la curva de concentración plasmática contra el tiempo después de administración de la misma dosis por vía intravenosa y por otra vía. Existiendo variaciones individuales en la cinética de absorción, además de existir diferencias cualitativas entre los fármacos. Algunas de las benzodiazepinas que son absorbidas con rapidez cuando se administran por vía oral, lo hacen de manera deficiente después de una administración intramuscular o viceversa.<sup>9,5</sup>

No obstante las semidesintegraciones plasmáticas de todas las benzodiazepinas se consideran relativamente prolongadas, difiriendo considerablemente sus ritmos relativos de absorción y metabolismo.<sup>11</sup>

La biotransformación de este grupo es importante por varias razones; la primera es que este proceso se lleva a cabo en el hígado y la depuración hepática intrínseca constituye el paso limitante en la depuración de la mayor parte de estos compuestos. En segundo lugar se lleva a cabo la formación de los llamados profármacos los cuales determinan su actividad farmacológica, pasando de un compuesto originalmente inactivo a uno activo (desmetildiazepam y oxacepam), además la biotransformación de algunos de los fármacos originales activos en metabolitos también activos contribuye en forma importante a sus efectos netos. <sup>7, 8, 11, 14.</sup>

### Biotransformación de algunas Benzodiacepinas.<sup>17</sup>





Existen dos vías importantes para la biotransformación de las benzodiazepinas, las cuales son reacciones de oxidación – reducción y de conjugación, denominadas también como fase I y fase II respectivamente.<sup>8, 11, 14</sup>

### **Metabolismo de las benzodiazepinas.<sup>9</sup>**

<b>Oxidación – reducción</b>	<b>Conjugación</b>
Bromacepam	Loracepam
Clobazam	Lormetacepam
Clonacepam	Oxacepam
Cloracepato	Temacepam
Clordiazepóxido	
Diazepam	
Fluracepam	
Medacepam	
Midazolam	
Nitrazepam	
Pracepam	

El posible modo de acción de las benzodiazepinas de disminución de la ansiedad ha sido motivo de diversos estudios. Demostrándose que el efecto de domesticación intenso sobre los animales agresivos y efectos que suprimen el dolor al castigo en ratas, sugiere que puede intervenir una acción sobre el sistema límbico, esta hipótesis pudiera ser comprobada por la relación con la presencia de concentraciones altas en receptores de la parte del sistema límbico (amígdalas, hipocampo y bulbo olfatorio) y de la corteza frontal. <sup>1,5</sup>

Además se han observado interacciones entre benzodiazepinas, picrotixina y el neurotransmisor inhibitorio ácido gama-aminobutírico (GABA) en numerosos receptores del cerebro, incluyendo la corteza, el mesencéfalo y el hipocampo. En general los receptores benzodiazepínicos probablemente se encuentren situados cerca de los receptores GABA, siendo su papel importante el inhibir la actividad neuronal sobre sus receptores. <sup>1,5,11</sup>

La interacción de las benzodiazepinas con receptores específicos incrementa la acción inhibitoria del GABA y potencia su efecto. Pudiéndose generar cambios secundarios en otros neurotransmisores (catecolaminas, serotonina y acetilcolina). Se han caracterizado recientemente receptores centrales específicos con los cuales pueden actuar las benzodiazepinas, aunque se necesitan aun más estudios para comprobar la existencia de relación entre los receptores y los sistemas neurohumorales dentro del cerebro. <sup>1,5,11</sup>

Las benzodiazepinas biológicamente activas son similares desde el punto de vista cualitativo, presentándose diferencias en la cinética de distribución y metabolismo siendo aprovechadas para favorecer la comercialización de ciertas benzodiazepinas para tratar la ansiedad de origen emocional o que esta acompañado de diversos estados patología. Además su uso es de interés para los anestesiólogos, este uso no ha presentado mucha variación desde hace aproximadamente 10 años. <sup>1,6,11</sup>.

### Usos principales de algunas benzodiazepinas<sup>9</sup>

	Inductor de Anestesia	Medicación Preanestésica	Hipnótico Nocturno	Ansiolítico en pacientes Interno/externo	Anticonvulsivante
Bromacepam				X	
Clobazam					X
Clonacepam					X
Cloracepato				X	
Clordiazepóxido		X	X	X	
Diacepam	X	X	X	X	X
Flunitracepam	X	X	X	X	
Fluracepam			X		
Loracepam		X	X	X	
Lormetacepam			X		
Medacepam				X	
Midazolam	X	X	X		
Nitracepam				X	X
Oxacepam		X	X	X	
Pracepam				X	
Temacepam				X	
Triazolam				X	

Existen factores fisiológicos, farmacológicos, patológicos y quizá hasta ambientales, capaces de modificar la farmacocinética de las benzodiazepinas. Teniendo en cuenta que existen grandes lagunas en nuestro conocimiento al respecto y que la investigación sigue en curso, podemos observar algunos datos generales sobre la biotransformación de las benzodiazepinas. Por ejemplo las benzodiazepinas sin sustituciones en la posición 3 se biotransforman por medio de oxidación o reducción en el hígado mediante P450 u otras oxidasas de función mixta.<sup>1,9,11</sup>

Las reacciones para la biotransformación de las benzodiazepinas no substituidas son más sensibles a los factores de modificación que las que experimentan las 3-hidroxi-1,4-benzodiazepinas.<sup>5,9,11</sup>

**Variables que modifican la depuración y vida media de eliminación de algunas benzodiazepinas. <sup>9</sup>**

	Edad	Sexo	Tabaquismo	Inhibición Enzimática	Enfermedad Hepática	Enfermedad Renal
Clordiazepóxido	Sí	Sí	No	Sí	Sí	?
Diazepam	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Desmetildiazepam	Sí	Sí	?	Sí	Sí	?
Flunitrazepam	Sí	?	?	?	?	?
Lorazepam*	No	No	Sí	No	Si/No	No
Midazolam	Sí	?	?	?	?	No
Oxazepam*	No	Sí	Sí	No	No	Si/No

Sí=efecto significativo; No= efecto no significativo; Si/No = insuficiencia sobre TB1/2 pero no sobre depuración; ? = datos incompletos o no concluyentes.

\* 3 - hidrox - 1, 4 - benzodiazepina.

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas están relacionados con la dosis, es decir entre mayor sea ésta, la latencia será más breve y la intensidad y duración de los efectos serán mayores.<sup>9</sup>

Las benzodiazepinas causan efectos adversos como la somnolencia, ataxia, síncope, excitación paradójica, náuseas y alteraciones de la libido. Es importante tener precaución con el uso conjunto de otro depresor del SNC como lo son: los barbitúricos, el etanol, los opiáceos, los hipotensores, los anticonvulsivos, etc.<sup>5, 8, 9</sup>

Se puede observar que con la supresión brusca de las benzodiazepinas con tasa de eliminación relativamente rápida se provocan insomnio y ansiedad por rebote, probablemente debido al retraso en la producción además de la sustitución de sustancias endógenas similares a las benzodiazepinas. Al suprimir las benzodiazepinas con vida media de eliminación corta, suelen producirse insomnio y ansiedad por rebote de grado intenso y con las benzodiazepinas de vida media intermedia estos trastornos son frecuentes, pero en grado moderado; con las de vida media larga aparecen rara vez y son de menor intensidad.<sup>1, 5, 11</sup>

Este tipo de efectos por rebote parecen guardar relación con las tasas de eliminación relativamente rápidas de ciertas benzodiazepinas y con cambio en la ocupación de los receptores benzodiazepínicos. Siendo muy probable que exista relación entre estos efectos a nivel clínico. Algunos pacientes que experimentan insomnio durante la noche por supresión de una benzodiazepina de acción corta es posible que también sientan ansiedad durante el día; esta ansiedad se atribuye, en parte a la farmacocinética del fármaco y a su interacción con los receptores y en parte, a la reacción psicológica frente al trastorno del sueño. Y a la inversa los pacientes que experimentan ansiedad después de suprimir un ansiolítico benzodiazepínico con tasa de eliminación rápida también pueden sufrir insomnio durante la noche.<sup>1, 11</sup>

La dependencia física y psicológica es un motivo de preocupación cuando las benzodiazepinas son administradas por largos periodos de tiempo. Se han observado signos de abstinencia como la taquicardia, convulsiones y temblor (aunque en individuos dependientes tomaban dosis superiores a las terapéuticas durante varios meses o más en forma continua). La adicción causada por las benzodiazepinas es considerada menor que la del meprobamato o la de los barbitúricos.<sup>1, 5, 11</sup>

Aconsejándose con esto las siguientes precauciones: la primera es que no sea administrada a individuos con historia de abuso de fármacos o de alcohol, en segundo lugar la dosis debe ajustarse de acuerdo a las necesidades del paciente, de forma que su ingesta diaria no sea innecesariamente grande y por tercer y último punto, debe fijarse desde el comienzo la duración esperada del tratamiento para que la ingesta de estos fármacos no se prolongue por falta de planificación.<sup>1, 5, 11</sup>

No se asegura la existencia directa de la influencia de la inducción o inhibición de enzimas hepáticas microsomaes sobre la cinética de las benzodiazepinas. No obstante, diversas observaciones reflejan que los fármacos o factores ambientales que ejercen efectos de este tipo modifican la cinética de tales compuestos.<sup>9</sup>

El aclaramiento de las benzodiazepinas casi en su totalidad depende de la capacidad del hígado para metabolizarla. La biotransformación hepática por medio de sistemas enzimáticos microsómicos metabolizadores puede realizarse a través de vías metabólicas como: oxidación, conjugación y nitrorreducción.<sup>1</sup>

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de este tipo de fármaco dan lugar a una serie de implicaciones clínicas las cuales se enumeran a continuación:

*Selección del fármaco* esta es basada generalmente en su cinética de eliminación, es decir cuando un agente de duración corta (midazolam) se emplea en un proceso corto, o uno más perdurable (diazepam) en intervenciones más prolongadas.<sup>9</sup>

*Vía de administración* esta es seleccionada con base a la cinética de absorción de cada benzodiazepina. Por ejemplo: la acción del diazepam es rápida y confiable por vía oral, pero no por administración intramuscular; pero al contrario el lorazepam es confiable por ambas vías de administración.<sup>9</sup>

*Dosis* la cual se determina por la vía de administración y por aquellos factores que alteran la farmacocinética y la respuesta farmacológica. Si se desea obtener concentraciones plasmáticas semejantes para obtener efectos terapéuticos semejantes, la dosis debe ser ajustada conforme a la cinética de absorción.<sup>9</sup>

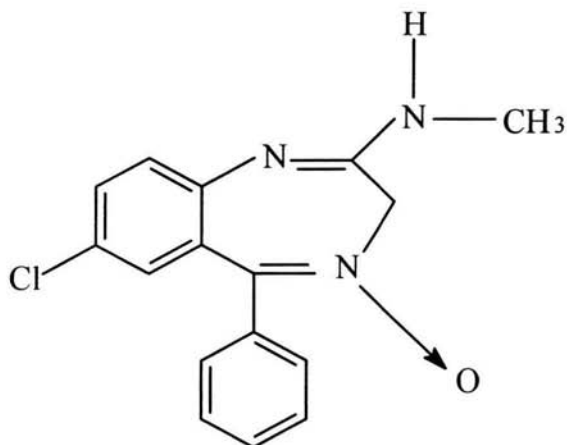
Por todo lo expuesto con anterioridad podemos concluir que es de gran importancia tener en cuenta que a pesar de las características generales o afirmaciones que se puedan hacer con respecto a la farmacocinética y farmacodinámica de este grupo, los pacientes individualmente varían en forma importante en sus respuestas ante la misma dosis administrada e incluso por la misma vía en las mismas circunstancias. Aunque tales variaciones farmacológicas no disminuyen el valor de la información obtenida y expuesta con anterioridad, señala la necesidad de incrementar nuestros conocimientos.<sup>1,5,6</sup>

A continuación encontraremos una revisión más a detalle de las tres benzodiazepinas consideradas como drogas de abuso de mayor importancia.



## 1.2 CLORODIACEPÓXIDO

### .2.1 FORMULA:



### NOMBRES QUIMICOS:

7-cloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxido

4-óxido de 7-cloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina<sup>29</sup>

### NOMBRES COMERCIALES:

Anlar, Binomil, Calming, Daralid 10, Ekivan, Fisiol. 10, Huberple, Inestan, Kalmocaps, Lentrotan, Librium, Medilium, Pentrium, Reposal, , Sterium, Templas, Unagen, Zetran.<sup>29</sup>

## FARMACOCINÉTICA

### 1.2.2 ABSORCIÓN

Clorodiazepóxido (Librium) se puede encontrar en tabletas conteniendo 5, 10 o 25 mg. También la sal esta en el mercado en forma de ampollitas con 100 mg / 2 ml. <sup>3,11,17</sup>

La dosis oral diaria acostumbrada es de tres a cuatro tomas, con aproximadamente 15 a 40 mg para tratar la ansiedad ligera. Y para tratar ansiedad grave se emplean de 60 a 100 mg aproximadamente. <sup>11,14</sup>

Después de administrarlo oral e intramuscularmente se ha observado una mejor absorción por aplicación oral, la cual posee una latencia corta de 10 minutos y una vida media de absorción relativamente corta de aproximadamente 6 a 43 min., observándose que la absorción es más lenta en individuos de edad avanzada que en jóvenes. Se pudo observar que no obstante el clorodiazepóxido es absorbido por completo por vía oral y el tiempo para alcanzar la concentración máxima fue muy variable, oscilando entre 30 a 138 minutos. <sup>8,9</sup>

La absorción del clorodiazepóxido después de ser administrado por vía intramuscular se observa pobre y lenta en comparación con la obtenida por administración oral. La concentración plasmática máxima administrando una cantidad de 50 mg intramuscularmente de dicha benzodiazepina fue solo de 50%, en comparación con administración oral con una misma dosis. <sup>9</sup>

Boxenbaum describió una vida media de absorción rápida (13 minutos) y otra lenta (5 horas) esto lo demostró por medio de modelos farmacocinéticos un tanto sofisticados. En el primer caso se representa la absorción inmediata del fármaco en solución, mientras que la segunda refleja teóricamente la precipitación del fármaco en el sitio de inyección en el músculo y el retardo de la absorción hasta que se vuelve a disolver.<sup>9</sup>

La mayoría de las benzodiazepinas son relativamente insolubles a pH fisiológico comportándose de manera semejante, explicándose así que su absorción sea lenta y variable después de una administración intramuscular. Con el clordiazepóxido, la concentración plasmática máxima se presenta alrededor de 8 horas después de la inyección intramuscular la absorción puede ser completa aproximadamente de 86 a 100%.<sup>9</sup>

En variados estudios se ha demostrado que el clordiazepóxido es más eficiente que un placebo para tratar grupos diversos de pacientes neuróticos con ansiedad o angustia, sin omitir la presencia de resultados adversos. Considerando que es desconocida la base neurofisiológica o bioquímica de la ansiedad, se puede decir que el valor de su eficacia se fundamenta en la aceptación que a tenido el clordiazepóxido en el área médica. <sup>9</sup>

### 1.2.3 DISTRIBUCIÓN Y METABOLISMO

Este compuesto es absorbido lentamente del tubo digestivo, con el cual se necesitan varias horas para que alcance la concentración plasmática máxima. La semidesintegración de este fármaco es de aproximadamente uno a dos días, por lo tanto cuando este es administrado continuamente se requieren de varios días para que la concentración plasmática consiga su meseta o punto máximo. El clordiazepóxido está considerado dentro del grupo de las benzodiazepinas de acción prolongada. Esta clasificación se le atribuye gracias a uno de sus metabolitos, el desmetildiazepam que es un metabolito activo con una vida media de eliminación prolongada mayor de 24 horas. Al igual que con otras benzodiazepinas se debe administrar dosis grandes antes de que aparezcan síntomas notables de abstinencia o supresión, entre estos convulsiones. <sup>9, 11, 33</sup>

El clordiazepóxido es metabolizado en su mayoría por medio del hígado con una pequeña cantidad de droga no modificada, posee 5 vías metabólicas en el organismo como: N- desmetilación, 4 – hidrólisis, desaminación, conjugación con ácido glucorónico e hidrólisis. Existen más de 10 metabolitos de este producto, siendo los más activos biológicamente el desmetilclordiazepóxido, temazepam y nordiazepam. Todos ellos poseen vidas medias largas y se acumulan en el organismo. <sup>17, 33</sup>

En general, la toxicidad del grupo de las benzodiazepinas es bajo, presentándose en algunos casos aumento de peso el cual se deriva del aumento del apetito, alguna de las reacciones tóxicas observadas con el uso del clordiazepóxido son las erupciones, náuseas, cefalalgia, trastorno de la función sexual, vértigo, aturdimiento advirtiéndose además irregularidades en el ciclo menstrual y probablemente la interrupción de la ovulación durante su consumo. <sup>17, 33</sup>

## 1.2.4 EXCRECIÓN

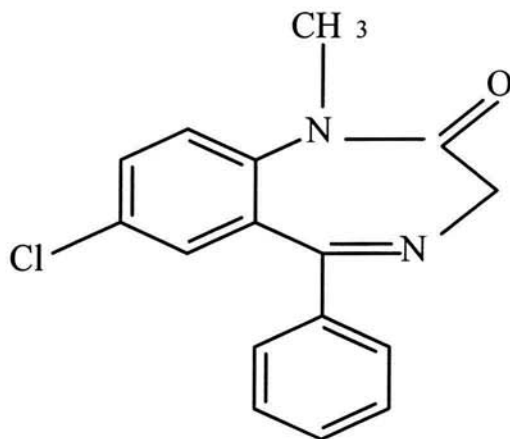
El grado de excreción está relacionado directamente con el metabolismo de esta droga, el cual es significativamente muy poco y se acentúa más en pacientes de edad avanzada su principal vía de excreción es el hígado y por medio de la orina. <sup>17</sup>

Los principales efectos secundarios de esta droga son:

- Anemias
- Dependencia
- Trastornos psicológicos
- Atrofia cerebral
- Agresión <sup>17</sup>

## 1.3 DIACEPAM

### 1.3.1 FORMULA:



### NOMBRE QUIMICO:

7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.<sup>29</sup>

### NOMBRES COMUNES:

Amiprol, benzopin, britazepam, calmod, cyclopam, diaceplex, diapantin, dolopam, epanalium, freudal, horizon, kratium, lizan, mandrozep, meteoril, nervium, ortopsique, pacitran, q-pam, ravelan, saromet, servizepam, umbrium, valium, vipam, zepam.<sup>29</sup>

## FARMACOCINÉTICA

### 1.3.2 ABSORCIÓN

El diazepam (Valium) es comúnmente encontrado en el comercio como tabletas de aproximadamente 2.5 o 10 mg y en ampollas o viales de 5 mg/ml para administrarse parenteralmente. Su administración es variable que va desde los 5 mg hasta 50 mg divididos entre dos y cuatro tomas. No obstante como su periodo de desintegración se presenta en periodos largos, en muchas ocasiones solo es necesaria una sola dosis fuerte de 10 a 20 mg antes de dormir para controlar la ansiedad del día siguiente, además puede ser administrada una inyección inicial de 2 a 10 mg por vía intramuscular o intravenosa.<sup>3, 9, 11</sup>

En su empleo preoperatorio se emplea una dosis de 10 mg por vía intramuscular aproximadamente media hora antes de la intervención, o una hora antes de la anestesia con una dosis de 10 a 15 mg por vía oral. Complementando el tratamiento anticonvulsivo, la dosis diaria de esta benzodiazepina es de 5 a 40 mg en dosis divididas. En el caso de presentarse crisis convulsivas graves y recurrentes o estado epiléptico se emplean de 5 a 10 mg por vía intravenosa y si así se requiere pueden ser aplicadas inyecciones adicionales con intervalos de 10 a 15 minutos una dosis máxima de 30 mg. Si las convulsiones son repetitivas en un lapso de dos a cuatro horas el tratamiento puede ser repetido. Para el tratamiento del tétanos pueden ser requeridas dosis mayores. El espasmo muscular suele ser controlado con el diazepam en una concentración de 5 a 10 mg ya sea por vía intramuscular o intravenosa. El diazepam es considerado como una base insoluble en agua, aunque preparada dentro del comercio con un solvente orgánico el cual contiene propilenglicol se consigue solubilizar. En comparación con el clordiazepóxido, el diazepam después de su ingestión es absorbido rápidamente, y los valores máximos en plasma se alcanzan en un lapso aproximado de una hora y media.<sup>4, 9, 11</sup>

El diacepam es absorbido de forma más eficaz por administración oral que por administración intramuscular. Las concentraciones máximas se presentan en un rango aproximado de 30 a 80 minutos después de una dosis oral siendo significativamente más altas que las observadas con una dosis intramuscular. Se ha observado que en individuos normales, la latencia oral es de 12 a 17 minutos, y la vida media de absorción presenta un rango variado entre 30 y 80 minutos.<sup>9</sup>

Se ha observado que la concentración máxima se reduce y el tiempo antes de que se inicie la absorción de primer orden además de la vida media para la absorción aparente de primer orden aumentan con la administración simultánea de hidróxido de magnesio y aluminio (conocido en el mercado como Melox), Trisilicato de hidróxido de aluminio (Gelusil), alcohol etílico (como vodka comercial), y un abundante desayuno. La biodisponibilidad del diacepam administrado oralmente es de 100%, lo cual indica ausencia de eliminación hepática de primer orden.<sup>9</sup>

Intramuscularmente la absorción de diacepam es deficiente e irregular. Las concentraciones plasmáticas máximas después de la misma dosis (10 mg), porcentualmente se habla de que son de 30 a 40 más bajas que con la administración oral. No son conocidas las razones por las que la absorción del diacepam es deficiente en las zonas intramusculares; pudiendo ser un factor la solubilidad limitada del fármaco a pH fisiológico y una posible precipitación en el lugar de la aplicación. El tiempo después de la administración en que aparece la concentración plasmática máxima es retardado de 60 hasta 90 minutos. La absorción de la benzodiazepina en el músculo deltoides ubicado en el hombro es más rápida que en el vasto del muslo.<sup>9</sup>



### 1.3.3 DISTRIBUCIÓN Y METABOLISMO

Comúnmente es empleado para aliviar la tensión y la ansiedad, es decir como relajante de músculos esqueléticos. Además se ha empleado con éxito en el tratamiento del tétanos con una dosis de 2 a 20 mg por vía intravenosa, en intervalos de dos a ocho horas. Afirmativamente se ha mencionado que alivia el espasmo muscular de los trastornos de neurona motriz superior, pero al igual que con otros relajantes se ha complicado la demostración de que se trata de un fármaco mejor que un placebo. En estudios controlados se ha observado que el diacepam demuestra eficacia para aliviar la epasticidad y la atetosis en pacientes que padecen parálisis cerebral u obstétrica. <sup>1,5,9</sup>

La distribución del diacepam así como de la mayoría de las benzodiazepinas es una alta afinidad por las proteínas plasmáticas por lo que sus efectos tanto terapéuticos como secundarios tardaran en manifestarse en el organismo. <sup>12</sup>

El cerebro es el principal órgano de acción del diacepam así como de las demás Benzodiazepinas pero todo va a depender de la liposolubilidad de estas o bien también de la afinidad que se tenga por las proteínas plasmáticas, el diacepam se une a proteínas en un 30% aproximadamente. <sup>12</sup>

La distribución del diacepam va en primer lugar al Cerebro y de ahí se distribuye en aproximadamente 5 hrs a sitios como el tejido adiposo, músculo esquelético, e hígado que es el principal órgano donde esta droga va a encontrar el 80% de su metabolismo. <sup>12</sup>

La biotransformación y eliminación del diacepam y sus metabolitos son dependientes de la edad, que puede ser de 8 días en pacientes mayores de 65 años. <sup>12</sup>

### **1.3.4 EXCRECIÓN**

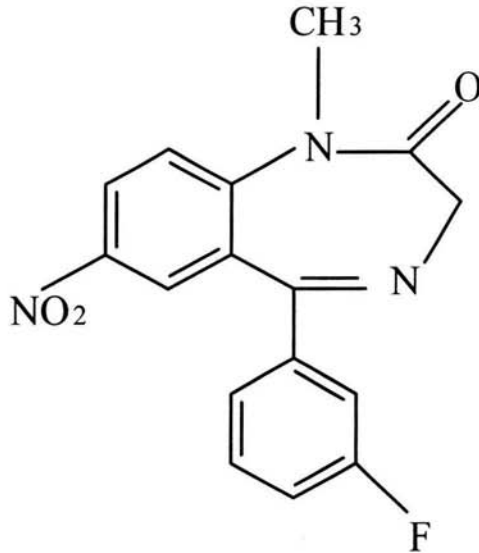
La eliminación del diacepam es a través del hígado y sólo alguna pequeña cantidad de droga no metabolizada es excretada en orina, una pequeña porción de los metabolitos es excretada a través de la bilis hacia el intestino y eliminada con las heces fecales. <sup>12</sup>

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

- Dependencia
- Insomnio
- Pérdida de apetito
- Fatiga
- Ataxia
- Confusión
- Problemas cardiacos y respiratorios <sup>12</sup>

## 1.4 FLUNITRACEPAM

### 1.4.1 FORMULA:



### NOMBRE QUIMICO:

5-(2-Fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.<sup>29</sup>

### NOMBRES COMERCIALES:

Absint, B-dual N, conexine, darkene, flunipam, flunitrax, fluserin, hipnosedon, libelius, narcozed, noriel, razepam, rohipnol, silice, somnium, valsera.<sup>29</sup>

## FARMACOCINÉTICA

### 1.4.2 ABSORCIÓN

La cinética de absorción de flunitracepam no ha sido estudiada directamente. Pero los datos que hasta ahora son disponibles, presentan una biodisponibilidad aproximada del 81.7 % de la dosis por administración oral o intramuscular. Las concentraciones plasmáticas por vía oral o intramuscular son casi idénticas, pero son alcanzadas con mayor rapidez después de la inyección en el vaso externo que por administración oral.<sup>9</sup>

Se considera que el flunitracepam posee una fase de distribución relativamente rápida, es decir que dos terceras partes desaparecen del plasma en 60 minutos. Y su vida media de eliminación en sujetos sanos es de 14 a 19 horas después de su administración oral única y en estado estable tanto para el fármaco como para el individuo. El volumen de distribución es relativamente grande, 2.5 L.Kg<sup>-1</sup> después de ser administrado por vía intravenosa y 4.4 a 4.6 L.Kg<sup>-1</sup> después de una administración oral.<sup>9</sup>

### **1.4.3 DISTRIBUCIÓN Y METABOLISMO**

Su biodisponibilidad es del 90-95% para la vía oral ( $T_{m\acute{a}x}=1.2\pm 1$  h). El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 77-88%. Es metabolizado ampliamente en el hígado, su distribución al igual que las demás benzodiazepinas es en primer lugar en el cerebro y después en el tejido adiposo, músculo esquelético y por último en hígado.<sup>41</sup>

La vida media de este fármaco es de 120 minutos en promedio después de su ingesta por vía oral.<sup>17</sup>

#### **1.4.4 EXCRECIÓN**

La vida media de eliminación en sujetos sanos es de 14 a 19 horas. El volumen de distribución es elevado (2.7 L/Kg). La depuración es de 1.9 a 4.3 ml /Kg por minuto, la unión a proteínas es baja, el hígado biotransforma la mayor parte del flunitrazepam y sus metabolitos son inactivos siendo la vida media de eliminación de estos últimos de 23 a 32 horas.<sup>9</sup>

La excreción por orina es de 83.1% de la dosis y por heces fecales es aproximadamente de un 15 a un 17%.<sup>41</sup>

#### **EFFECTOS ADVERSOS**

Los efectos adversos de flunitrazepam son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. El perfil toxicológico de este fármaco es similar al del resto de benzodiazepinas ansiolíticas. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central. El 50% de los pacientes experimenta somnolencia transitoria, durante los primeros días de tratamiento. Raramente los pacientes tratados con este medicamento se ven obligados a suspender el tratamiento. Las reacciones adversas más características son:

-Muy frecuentemente (>25%): somnolencia, confusión y ataxia, especialmente en ancianos y debilitados; si persisten estos síntomas se debe reducir la dosis.<sup>41</sup>

-Frecuentemente (10-25%): mareos, sedación, cefalea, depresión, desorientación, disfasia o disartria, reducción de la concentración, temblor, cambios en la libido, incontinencia urinaria, retención urinaria, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, hipersalivación, dolor epigástrico.<sup>41</sup>

-Ocasionalmente (1-9%): hepatitis, ictericia, dermatitis, urticaria, prurito, leucopenia, agranulocitosis, anemia, trombocitopenia, eosinofilia, alteraciones del comportamiento, amnesia anterógrada, excitación paradójica, psicosis, alteraciones de la visión, diplopia, nistagmo, alteraciones de la audición.<sup>41</sup>

## C A P I T U L O II

### C O C A Í N A

## 2.1 GENERALIDADES

La coca, es la hoja del arbusto *Erythroxylon coca*, cultivada en zonas occidentales de América del sur, comprendiendo el norte de Colombia, región de Cochabamba en Bolivia y en Perú, pudiéndose encontrar de manera silvestre aproximadamente 200 de sus variedades. Esta planta es sensible al frío, exigiendo condiciones muy particulares para conseguir su crecimiento, siendo como ejemplo la altitud cerca de 600 metros, temperatura media de 20 ° C; una humedad del 90%, requiriendo de suelos ricos en nitrógeno. <sup>4, 30, 40</sup>



Fotografía de las hojas de coca y el polvo de la cocaína. <sup>42</sup>



El árbol de la coca presenta corteza rugosa con de color pardo rojizo, que puede alcanzar hasta 6 metros de altura, tiene pequeñas flores de color blanco – marfil, con olor parecido a las almendras. <sup>4, 30, 40</sup>

La hoja de coca, es el único integrante del arbusto que contiene cocaína. Presenta forma ligeramente ovalada, de aproximadamente 2 y 4 cm de largo. Siendo su sabor amargo, produciendo en la lengua una ligera sensación de anestesia. Cuando los consumidores mastican la hoja de coca se le llama acullicar. <sup>4, 40</sup>

La cocaína es la benzoilmetilecgonina siendo una base aminoalcohólica íntimamente relacionada con la atropina (aminoalcohol de la atropina). Además la cocaína es un éster del ácido benzoico unido a una base nitrogenada. Tiene su estructura base descrita para anestésicos locales sintéticos. <sup>4, 30</sup>

El proceso mediante el cual se elabora la pasta de coca, es llevado a cabo en su mayor parte en la plantación, esencialmente para evitar el transporte de los kilos de la hoja de la coca, ya que para obtener 1 kilo de pasta aproximadamente, se requieren de 125 kilos de hoja de coca. <sup>4, 30, 40</sup> Este proceso se describe en cuatro etapas principales:

**PRIMERA ETAPA:** Las hojas se trituran con una mezcla de agua y sustancia alcalina, agregándose otra sustancia (queroseno) para conseguir la extracción. <sup>4, 30, 40</sup>

**SEGUNDA ETAPA.** Una vez removida la mezcla se separa el queroseno y se desechan los restos de hojas de coca. Se agrega una mezcla de ácido con agua y se filtra lo anterior, posteriormente se agrega cal, para secarse y obteniendo como resultado la pasta de coca. <sup>4, 30, 40</sup>

**TERCERA ETAPA.** A la pasta de coca se le agrega un disolvente, se deja reposar, se filtra y se agrega amoníaco. Se filtra, nuevamente se lava y se seca para crear cocaína base. <sup>4, 30, 40</sup>

**CUARTA ETAPA:** La cocaína base bruta, se disuelve en éter, filtrándose y agregando ácido clorhídrico y acetona, filtrar, secar para obtener el clorhidrato de cocaína.  
4. 30. 40

La cocaína, N.F., y el clorhidrato, U.S.P, son oficialmente los preparados que existen del alcaloide. El alcaloide base se disuelve bien en disolventes orgánicos y el clorhidrato es soluble en agua. Las soluciones que son empleadas clínicamente como anestésicos superficiales oscilan entre 1.0 a 4.0 mg por 100 ml (córnea) y de 5 a 10 mg por 100 ml (nariz y garganta) aproximadamente y según la mucosa que vaya a ser anestesiada. En el caso de estas soluciones siempre son complementadas con adrenalina, a veces humedeciéndose el polvo de cocaína con una solución de adrenalina formándose así una pasta la cual es aplicada sobre la mucosa nasal. La interacción de las catecolaminas con la cocaína es considerada potencialmente peligrosa por lo cual esta forma de aplicación debe ser descartada.<sup>4</sup>

El polvo creado es de color mate, cremoso, granuloso, húmedo y contiene agregados. La cocaína en un principio se utilizó como analgésico, pero dado su estrecho margen de riesgo – beneficio, se sustituyó por analgésicos sintéticos efectivos y de menor riesgo.<sup>4, 40</sup>

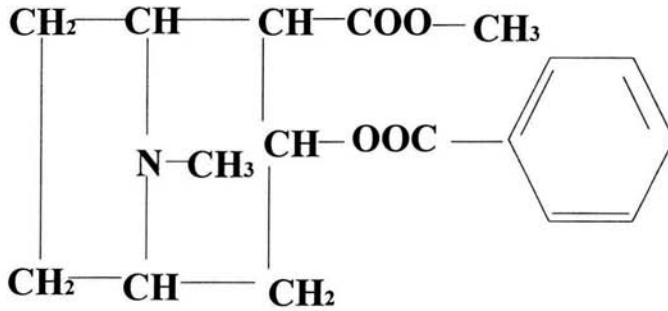
El crack denominado así popularmente es una variedad de la cocaína básica, que es obtenido al preparar el clorhidrato de cocaína a base de vapor de agua y bicarbonato de sodio. Es sumamente barato presentándose como en forma no ionizada y sólida, además de ser una variedad impura de baja concentración de la sustancia, siendo así sus efectos son más cortos que los de la cocaína normal. Los efectos clínicos son similares a los de otras formas de consumo de cocaína; como ejemplo tenemos la euforia, aumento del estado de alerta, agitación psicomotora, taquicardia y elevación de la presión arterial. <sup>4,30</sup>

En este caso el efecto estimulante rápido y corto lleva con cierta facilidad al aumento de la dependencia hacia la droga, aumentándose de esta manera reacciones tóxicas agudas, incluyéndose en estas convulsiones, irregularidades en el funcionamiento cardiaco, parálisis respiratoria y disfunción pulmonar. Cuando se presenta una sobredosis es manifestada por los siguientes síntomas: depresión respiratoria, convulsiones, crisis hipertensivas, infarto al miocardio e hipertermia maligna. <sup>4,30</sup>

La cocaína es un vicio considerado como uno de los más caros llamado popularmente el “vicio de los reyes”. La cocaína generalmente es usada, oralmente, por aplicación, inyección e inhalación por vías nasales. <sup>5</sup>

## COCAÍNA

### 2.2 FORMULA:



### NOMBRES QUIMICOS:

Metil ester de benzoilecgonina

Ester metilico de la benzoilecgonina.<sup>29</sup>

### NOMBRES COMUNES:

Aina, beta-cocaína, cocaína esquierda, eritroxilina, neurocaina<sup>29</sup>

## FARMACOCINÉTICA

### 2.3 ABSORCIÓN

La cocaína se absorbe desde muchos sitios, entre ellos están las mucosas y el tubo digestivo. Teniendo un período promedio de semieliminación plasmática, después de una administración inhalatoria tiene un período promedio de 60 a 90 minutos. Además después de una dosis intranasal u oral el período de semieliminación aparentemente puede resultar de varias horas dependiendo si es una absorción continuada.<sup>8</sup>

En contraste la absorción de la cocaína por vía oral es pobre ya que se inactivan y degradan los metabolitos activos de la droga por parte del estómago.<sup>30</sup>

Después de una administración intravenosa (10 mg/kg) los niveles plasmáticos decrecen de una manera bifásica. La vida media de la cocaína es de aproximadamente 3 horas, después de una administración subcutánea (15 mg/Kg) la concentración máxima se alcanza en 45 minutos y se mantiene relativamente constante durante las próximas 5-6 horas y es lo que se conoce como el equilibrio relativo entre la absorción de la cocaína desde su sitio de depósito subcutáneo y el mecanismo de desintoxicación.<sup>3,30</sup>

**ORALMENTE.** Cuando se toma la cocaína puede ser mezclado con líquidos (alcohol) ó semisólidos, además en forma de cápsulas. Manifestándose algún efecto de 3 a 5 minutos aproximadamente después de su ingestión, no se observa una euforia tan aguda como en el caso de la inyección, inhalación u otros métodos de administración. La duración del efecto es aproximadamente de entre 15 a 30 minutos.<sup>5,30</sup>

**APLICACIÓN.** En este caso los consumidores aplican la droga directamente en lengua, encías y en el caso de algunos hombres lo emplean sobre el pené y las mujeres la aplican sobre la vagina para evitar una culminación sexual prematura.<sup>5,30</sup>

**INYECCIÓN.** En este caso la droga es inyectada directamente en venas simulando la inyección de la heroína, pero sin calentamiento pues este pudiese evaporar la cocaína, siendo entonces empleada agua, presentándose una total solubilidad de la droga. Al ser inyectada la cocaína, es observado un arrebató de euforia inmediata en pocos segundos con sensaciones intensas. Presentándose el efecto en un período aproximado de 45 minutos hasta 90 minutos, según testimonios de algunos usuarios.<sup>5,30</sup>

**APARATO CARDIOVASCULAR.** Esta droga, cuando es consumida en pequeñas cantidades, se ve disminuida la frecuencia cardiaca por la estimulación centrada del vago, pero a mayores dosis se ve aumentada la frecuencia cardiaca. En este caso inicialmente aumenta la presión arterial por la vasoconstricción y las taquicardias siendo que al final se ve disminuida la presión arterial. Cundo son administradas dosis grandes por vía intravenosa puede presentarse paro cardiaco y con ello la muerte del consumidor.<sup>4</sup>

**MÚSCULO ESQUELETICO.** Existe un alivio de la fatiga, este alivio se presenta por la estimulación central enmascarándose así la sensación de fatiga. Se han elaborado variados estudios para comprobar que la cocaína aumenta la fuerza de la contracción muscular, pero esto no ha sido comprobado. <sup>4</sup>

**TEMPERATURA CORPORAL.** El aumento de la temperatura corporal se ve directamente afectada por tres factores importantes, en primer lugar la estimulación de la actividad muscular por esta droga aumentándose así la producción de calor corporal; en segundo lugar la vasoconstricción por estimulación vasomotora central, disminuyéndose la pérdida de calor; y en tercer y en último lugar es probable que la cocaína ejerza acción directa sobre centros termorreguladores, pues el aumento de la temperatura es apreciable a menudo por la presencia de escalofrío en el consumidor, lo que indica que el organismo trata de controlar la temperatura fuera de sus niveles normales. <sup>4</sup>

## 2.4 DISTRIBUCIÓN Y METABOLISMO

El volumen de distribución es de 1.2 a 1.5 L.Kg<sup>-1</sup> La cocaína es metabolizada rápida y extensamente, es hidrolizada por las colinesterasas del plasma e hígado a metil éster de ecgonina pasando por una hidrólisis no enzimática, a benzoilecgonina. Además, una mínima cantidad de cocaína es N-desmetilada a norcocaína y en presencia de alcohol se produce el Cocaetileno.<sup>8</sup>

Después de 30 minutos de administrada la cocaína por vía intramuscular está se presenta en altas dosis en la corteza cerebral, pulmón y riñón conforme va pasando el tiempo la droga se presenta en concentraciones importantes en páncreas, tejido graso, músculo cardíaco e hígado.<sup>8</sup>

La alta afinidad de la cocaína por unirse a tejidos es explicable debido a que las aminos son generalmente muy afines a los tejidos corporales.<sup>8</sup>

La cocaína, es fundamentalmente un estimulante de Sistema Nervioso Central, produciéndose euforia, excitación, locuacidad, sensación de gran fuerza física y agudeza mental. Los síntomas anteriores son también acompañados de alteraciones en los diferentes aparatos del organismo humano, teniendo como ejemplo el aparato cardiovascular y músculo esquelético.<sup>5,40</sup>



Con el uso de la cocaína se acelera el pulso, se ve aumentada la presión de la sangre y el ritmo de la respiración. Aumentándose así mismo la actividad física y los reflejos. Las pupilas son dilatadas haciéndolas reaccionar muy lentamente. La mayoría de los usuarios presentan cansancio, fatiga, se deprime el apetito, además de disminuir el deseo de comer y dormir.<sup>30</sup>

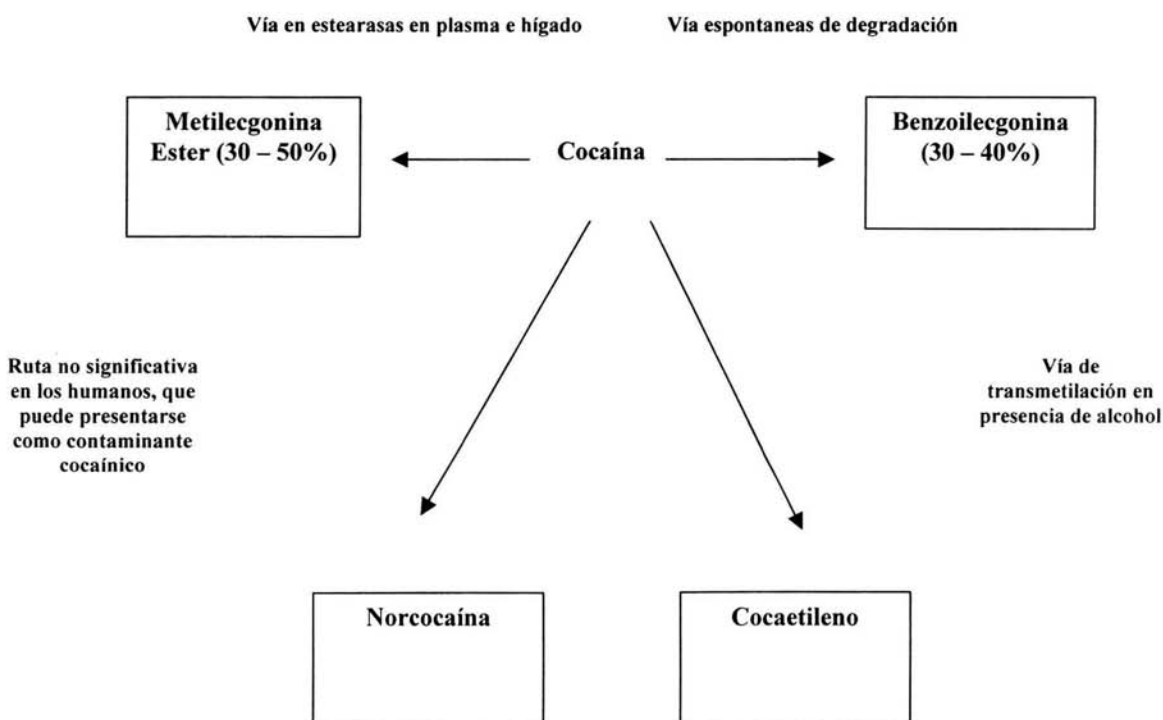
Según estudios los usuarios de cocaína, sienten que los ruidos se agudizan, a pesar de que algunas investigaciones aportan que el uso de la cocaína contribuye a cierto grado de sordera. Mientras otros consumidores se quejan de zumbido en los oídos. También se produce estreñimiento a largo plazo, no obstante los consumidores o usuarios de dicha droga manifiestan deseo de evacuar el intestino inmediatamente después de la ingestión. Se produce en variadas ocasiones la necesidad de tomar agua en grandes cantidades, manifestándose además grandes deseos de rascarse en diversas partes de su cuerpo, sin poder determinar la causa de este fenómeno.<sup>30</sup>

Otros síntomas en el consumo de la cocaína son la pérdida de la percepción del tiempo y distancia, sequedad de la lengua, boca y de los labios, así como sudoración de frente y cuello. Cuando se ingiere oralmente la cocaína se describe un pequeño hormigueo en la lengua y los labios se sienten inflamados, secos y gruesos, se puede causar también cierta resequedad en la garganta, perdiendo la sensación de cavidades orales por un corto período de tiempo (diez minutos aproximadamente en lengua y labios).<sup>30</sup>

Los consumidores de cocaína oralmente por periodos largos en la lengua y dientes presentan generalmente depósitos de coloraciones chocolate o pardas oscuras. Observándose además quebrados los labios y llagas alrededor de la boca.<sup>30</sup>

En el caso de los inhaladores de cocaína frecuentemente se presentan lesiones en el tabique en el cual se presenta coloración rojiza y es doloroso, además de producirse en la porción de la nariz que separa las fosas nasales una necrosis isquémica, además de una coloración amarillenta pálida en las extremidades de la ventanilla de las fosas nasales.<sup>5</sup>

### Destino Metabólico de la Cocaína.<sup>10</sup>



En el diagrama anterior se puede apreciar como en ausencia de alcohol, la benzoilecgonina (BEG) y la metil ester ecgonina (EME) son los principales productos de la degradación de la cocaína. La cocaína es convertida en EME por las estereasas hepáticas y la pseudocolinesterasa en plasmáticas. BEG es formada espontáneamente. En casos de presentar deficiencia de colinesterasa, la mayor parte de la cocaína es transformada por el mismo modo que la BEG. <sup>10</sup>

El metabolismo de la cocaína en el ser humano ha sido ampliamente estudiado algunos autores proponen que la cocaína entra en una fase de hidrolización teniendo como productos al Metanol y a la Benzoilecgonina, esta última más tarde sufre un cambio en Ecgonina y Acido Benzoico y este último se presume que se conjuga con glicina para formar el ácido hipúrico. <sup>10,30</sup>

La presencia de ecgonina en orina puede indicar que el organismo estuvo sometido a una dosis de cocaína pero el metabolito que se utiliza para su diagnóstico en el cuerpo humano es la Benzoilecgonina. Siendo el método de inmunoensayo una de las pruebas que se realizan de rutina dentro de las corporaciones jurídicas de los países, para la identificación de la droga. <sup>6</sup>

Los efectos de refuerzo de la cocaína y de sus análogos se correlacionan mejor con su eficiencia para bloquear al transportador de dopamina, lo que da como resultado el aumento de la estimulación dopaminérgica en zonas cerebrales de importancia crucial. Sin embargo, la cocaína bloquea también la recaptación de noradrenalina (NE) y serotonina (5-HT), y el consumo crónico de cocaína produce cambios en estos sistemas neurotransmisores, a juzgar por las reducciones en los metabolitos de los mismos MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol) y 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético).<sup>4</sup>

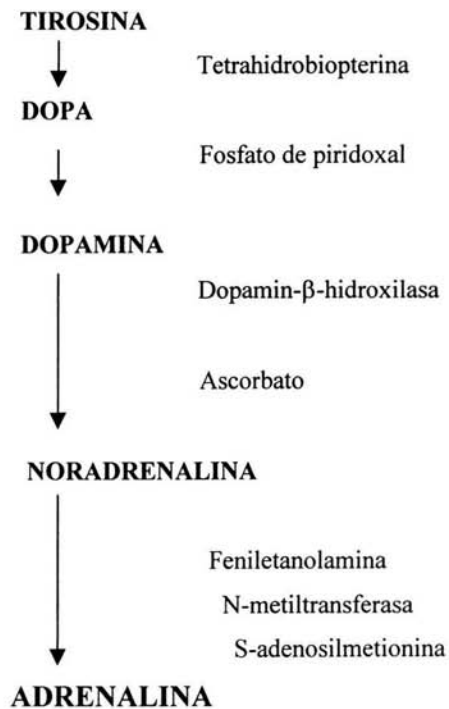


Diagrama de la síntesis enzimática de dopamina, noradrenalina y adrenalina.<sup>4</sup>

## 2.5 EXCRECIÓN

Los estudios acerca de la excreción de la cocaína no son del todo concordantes, ya que hay algunos autores que reportan desde una recuperación de la droga desde el 0 al 90 % de la misma. Varios factores son los responsables de este largo parámetro entre los que se encuentran: 1) la especie en estudio utilizada, 2) la vía de administración y 3) el pH urinario.<sup>6</sup>

La depuración de la cocaína en el ser humano es de 2.0 l / min, la vida media de eliminación de los dos principales metabolitos de esta droga son:

Benzoilecgonina 2.8 hrs y para la Ecgonina 4.1 hr.<sup>6</sup>

## C A P I T U L O III

### P E Y O T E (MESCALINA)

## PEYOTE (MESCALINA)

### 3.1 GENERALIDADES

El cactus del peyote (*Lophophora williamsii*) durante siglos se a considerado para ceremonias religiosas, y rituales indígenas principalmente en el sudoeste de Estados Unidos y al Norte de México. El cactus es considerado como una religión siendo algunos indios norteamericanos los que emplean el peyote como sacramento durante sus oraciones, bailes y rituales. A principios de los 1800 años los indios Kiowas y Comanches de las grandes llanuras usaban los botones para masticarlos durante sus ritos religiosos. <sup>7, 10</sup>



Fotografía del cactus del peyote. <sup>43</sup>

Se trata de un cactus pequeño que crece en lugares desérticos y en cuencas rocosas, se puede encontrar en forma de racimos o individualmente. Este cactus es capaz de esconderse en medio de las rocas y no es fácil reconocerlo, a menos que se encuentre en flor, su forma se asemeja a la de una roca.<sup>10</sup>

Existen cuatro especies de *Tricocereus* andinas que contiene mescalina: *T. macrogonus*, *T. terscheckii*, *T. werdermannianus* y *T. pachanoi*. De estos cactus el último mencionado es el considerado el más importante, y es conocido en la medicina peruana como “San Pedro” y en Ecuador como aguacolla. La cantidad de mescalina en este cactus es de aproximadamente 0.12% de la planta verde y el 2% cuando el cactus esta seco. En el año de 1939 el farmacólogo sueco Stig Agurell descubre cantidades insignificantes de otros alcaloides del San Pedro. En otras especies de la familia cactacea contienen derivados feniletilamínicos pero no contienen propiamente mescalina sino solo indicios de ella, con esto este tipo de cactus reciben el nombre de “peyotes falsos” y son pertenecientes a los géneros *Aricocarpus*, *Coryphantha*, *Echinocereus* y *Mamillaria*.<sup>7, 15, 27</sup>

Las propiedades alucinógenas del peyote fueron reconocidas en el año de 1888 por Lewin; pero no fue hasta 1896 que Heffler por medio de estudios sistemáticos se introdujo en los componentes del cactus y demostró que el psicoactivo responsable de la farmacología y toxicidad en el hombre era la mescalina. Spath en el año de 1918 sintetizó y caracterizó como 3,4,5 – trimetoxifeniletilamina.<sup>7, 15</sup>



El volumen promedio de la mescalina en el cactus es del 6%. Se habla de que no fue sino hasta el año de 1919 que se descubrió la fórmula, no obstante a partir de ese año existieron muchos cambios moleculares en dicha fórmula hasta llegar a la que se conoce hoy en día. En el año de 1990, cuando existía una muerte por consumo de mescalina no eran atendidas en cuartos de emergencia o en clínicas de los Estados Unidos eran canalizadas a AIBA (Instituto Nacional en Abuso de Drogas) para realizar diversos estudios.<sup>7, 10</sup>

Para extraer la mescalina popularmente se seca el cactus además de las cimas o brotes de las plantas se muelen. El material pulverizado se sumerge en metanol y se deja reposar durante 1 día, se filtra y se acidifica. Una vez pasado el tiempo se neutraliza la solución y el principio activo es extraído con cloroformo. Otra forma de consumo de la mescalina es a través de píldoras, las cuales se llenan con el cactus cocinado en un fogón de presión y una vez completamente triturados o pulverizados, seca completamente este material y se llenan las píldoras, generalmente de gelatina para eliminar un poco el sabor nauseabundo que produce el consumo de este psicotrópico.<sup>10, 15</sup>

La mescalina hoy en día se conoce como 3,4,5-trimetoxibenzenetilamina o 3,4,5-trimetiloxifenilamina, y su fórmula es  $C_{11}H_{17}O_3$ . La molécula de la mescalina está compuesta por 62.5% de carbono, 8.1% de hidrógeno, 6.6% nitrógeno y 22.7% de oxígeno, siendo estos valores aproximados. Los cristales de mescalina base tienen un punto de fusión de 35 a 36 °C. La mescalina pura al combinarse con el dióxido de carbono del aire se obtiene carbonatos del cristal.<sup>10, 27</sup>

Los compuestos hidroclorados forman mescalina con una fórmula  $C_{11}H_{18}ClNO_3$  en forma de agujas incoloros y con un punto de fusión de 181 °C.<sup>10, 27</sup>

Estructuralmente la mescalina es similar a la catecolamina y dopamina, al igual que algunos síntomas farmacológicos como la ansiedad, dilatación de las pupilas y taquicardia, afectando principalmente el SNC presentándose alucinaciones visuales como manchas de colores y luces, además de percepción espacial distinta.<sup>7</sup>

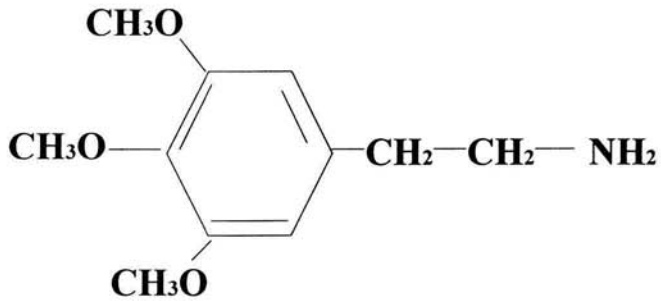
Hasta ahora existen más de 25 sinónimos, por ejemplo *Anhalonium williamsii* y *Echinocactus lewinii*, para designar este cacto, originario del hemisferio occidental. Hasta el 30% de los alcaloides presentes en el peyote se presenta en forma de mescalina, con un contenido 0.5 y 1.5%.<sup>27</sup>

La mescalina puede ser sintetizada con facilidad partiendo del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído. En los mercados clandestinos o ilícitos de drogas de los Estados Unidos y Europa se presenta la mayoría de las veces como sal de sulfato o en algunas ocasiones como clorhidrato.<sup>10, 27</sup>

Es importante mencionar algunos ejemplos de alcaloides secundarios del peyote: Las feniletilaminas, N-metilmescalina, 3-*o*-dimetilmescalina y hordeina. Además se presentan algunos alcaloides derivados de la tetrahidroisoquinolina teniendo estructura afin como: pelletine, la anhalonidina, la anhalamina y la lofoforina. Sin embargo todos estos alcaloides secundarios no presentan ninguna actividad psicotrópica.<sup>10, 27</sup>

## MESCALINA

### 3.2 FORMULA:



### NOMBRES QUIMICOS:

3,4,5-trimetoxifenetilamina

Trimetoxi-3,4,5- fenetilamina <sup>29</sup>

### NOMBRES COMUNES:

Mescalín, TMPEA. <sup>29</sup>

## FARMACOCINÉTICA

### 3.3 ABSORCIÓN

La mescalina es estructuralmente similar a la catecolamina dopamina y a su metabolito 3-metoxitiramina. Ciertos efectos farmacológicos de la mescalina son similares a los producidos por las aminas simpaticomiméticas incluyendo ansiedad, dilatación ocular, y taquicardia. Sin embargo sus efectos farmacológicos más notables están sobre el SNC que incluyen alucinaciones consistentes en aparición de cuerpos geométricos, colores brillantes y alteraciones de espacio y tiempo del individuo. La íntima relación estructural que guarda la mescalina con las catecolaminas han estimulado la investigación de esta como una posible fuente terapéutica para el tratamiento de la esquizofrenia y otras alteraciones mentales.<sup>6</sup>

La absorción de la mescalina en el ser humano es casi completa su tiempo de vida media es de 30 min a 2 h y tarda aproximadamente de 20 min a 4 h en desaparecer del torrente sanguíneo.<sup>6</sup>

Su efecto alucinógeno se tiene rápidamente 60 minutos después de su administración, se puede administrar por varias vías, su administración oral que es la más frecuente hace que esta se absorba completamente por los pulmones a través del intercambio gaseoso llega al torrente circulatorio evitando así el efecto de primer paso y alcanzando en poco tiempo los sitios de acción.<sup>6</sup>

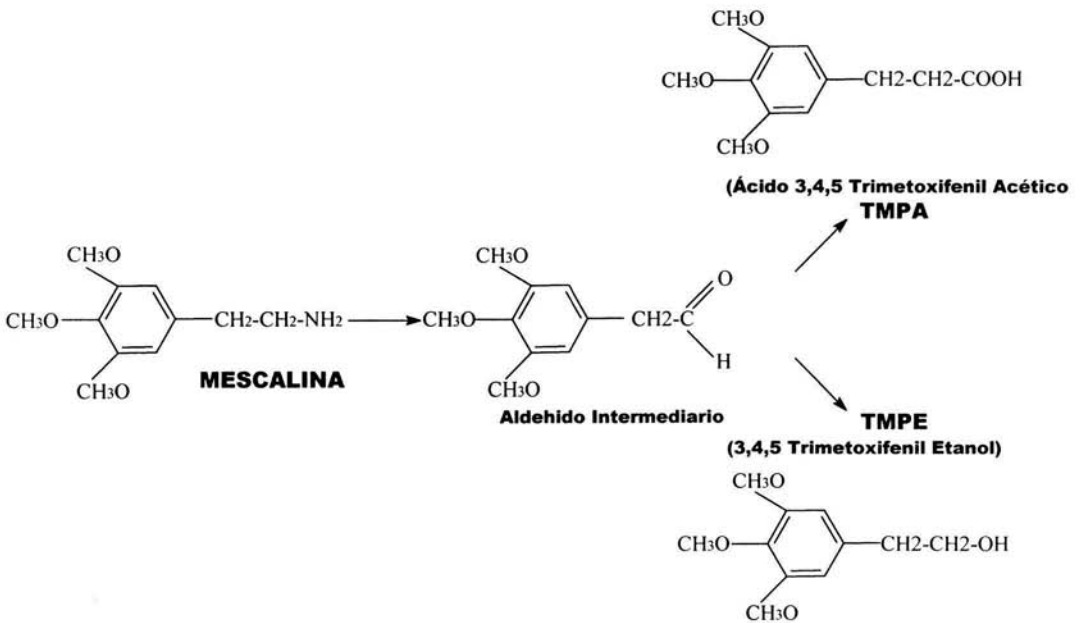
Por simple estudio de la formula de la mescalina esperamos una desaminación oxidativa al igual que ocurre con las fenilaminas, el resultado de esta reacción oxidativa se debe a la enzima amina oxidasa la cual transforma a la mescalina en 3,4,5-ácido trimetoxifenil acético (TMPA), sin embargo esta reacción ha sido causa de muchas controversias ya que puede ser catalizada por varias enzimas de este tipo, pero la enzima mas estudiada que lleva acabo esta reacción en el organismo es la enzima monoamino-oxidasa (MAO ).<sup>6</sup>

Se ha encontrado que la ruta metabólica de la desaminación oxidativa de la mescalina la cual es llevada a nivel microsomal en las células del hígado conduce a tener otro metabolito activo además del TMPA que es el 3,4,5-trimetoxifeniletanol (TMPE) este último es el metabolito mas frecuentemente encontrado.<sup>6</sup>

### 3.4 DISTRIBUCIÓN Y METABOLISMO

Como se menciono anteriormente el metabolismo de la mescalina se desarrolla en hígado principalmente llevando a cabo las reacciones de desaminación oxidativa y originando dos metabolitos activos como lo son el TMPA y el TMPE.<sup>6</sup>

Desafortunadamente existen estudios metabólicos limitados. Se habla de que los últimos estudios publicados se hicieron con técnicas anticuadas. Pero aun así se considera que la dosis alucinógena está en el orden de 200 a 500 mg<sup>10</sup>



Se realizaron estudios en voluntarios saludables en los cuales después de consumir una dosis de 500 mg de mescalina, que los niveles de esta en el organismo son de 3.88 mg/ml después de un lapso de 2 horas. Y con una dosis de 350 mg da una concentración de 14,8 mg/ml intravenosamente, teniendo una cresta (conseguir el efecto mayor) a los 15 minutos.<sup>10</sup>

Algunos investigadores como Cochin et al. marcaron mescalina con radioactividad y encontraron que esta se distribuye principalmente después de 15 minutos.<sup>6</sup>

Después de una administración parenteral en riñón, hígado y bazo, y en poca cantidad en cerebro y sangre. Sin embargo mientras la concentración de la mescalina baja con el paso del tiempo después de su administración en los órganos donde se distribuyó de manera importante, la actividad a nivel cerebral se ve incrementada considerablemente.<sup>6</sup>

Cuando el efecto alucinógeno de la mescalina se presenta, la concentración de TMPA empieza a declinar de manera considerable en el cerebro.<sup>6</sup>

La mescalina tiene efectos teratogénicos muy importantes en los animales y en los humanos ocasionando hidrocefalias o bien anencefaleas.<sup>6</sup>

### 3.5 EXCRECIÓN

Existen diferentes estudios de eliminación los cuales varían en sus porcentajes pero todos coinciden con una misma tendencia. La mescalina y sus metabolitos son principalmente excretados a través de la orina , el 38% de la dosis inicial de mescalina es excretada en forma inalterada y el 62 % restante es eliminado en forma de sus dos metabolitos , el TMPA en un 46% y el TMPE en un 16%, después de 6 hr posteriores a su administración. <sup>6</sup>

Se pensaba en la posibilidad que la mescalina tuviera como vía de eliminación las heces fecales pero se demostró que no existe tal eliminación por esta vía a pesar que en la bilis se encontró una cantidad considerable de droga, pero se asume que esta droga es reabsorbida en el tracto intestinal y vuelta a poner en circulación para ser eliminada posteriormente en orina. <sup>6</sup>



## C A P I T U L O I V

## C O N C L U S I O N E S

## CONCLUSIONES

El conocer el perfil farmacológico de las drogas de abuso ha representado en la actualidad el poder establecer ciertos criterios de prevención y tratamiento para la población que se ve implicada en el uso de estas drogas. Así como también el llegar a conocer los efectos secundarios y los metabolitos activos para la evaluación y control de estos estupefacientes.

La farmacocinética (toxocinética) es una parte fundamental para poder conocer como se lleva a cabo los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de drogas o fármacos que ingresan al organismo y que pueden ser nocivos o no al mismo. Además en esta área se pueden reconocer, establecer e identificar metabolitos o sustancias activas así como las concentraciones mínimas efectivas para alcanzar la dosis terapéutica. Actualmente el estudio de la farmacocinética en la química legal ha jugado un papel primordial debido a que se han establecido los estándares de referencia para las drogas de abuso que se mencionan en el presente trabajo.

Sobre la farmacocinética influyen diferentes factores como la vía de administración, que en muchos de los casos para las drogas antes mencionadas es un paso fundamental para que esta etapa se lleve a cabo adecuadamente, es decir, con la velocidad y tiempos establecidos como estándares.

Otros factores importantes son la edad, raza, estado de salud, sexo, el medio ambiente (aun no totalmente comprobado), entre otros.<sup>9</sup>

Además otro factor importante como punto de evaluación de las drogas de abuso es la farmacodinamia, la cual tiene factores como el tipo de cinética que sigue la droga en el organismo lo cual va a ser determinante para algunos de los parámetros farmacocinéticos antes mencionados, así mismo el determinar los valores medios de concentraciones efectivas, dosis tóxicas del principio activo de los metabolitos que pueden intervenir en el desempeño dentro del organismo y de esta forma originar otro tipo de sintomatología deseable o indeseable.

Por su parte las benzodiazepinas actualmente presentan un alto grado de consumo entre la población joven-adulta del país y el diazepam que es la molécula base de este tipo de drogas presenta una dosis mínima efectiva de 5 mg para alcanzar los efectos terapéuticos en el organismo y para ser considerada una dosis de abuso esta debe ser superior a 20 mg. No así el flunitrazepam el cual solo necesita de una dosis de 2 mg para alcanzar los efectos terapéuticos en el organismo y una dosis de 10 mg para ser considerada como droga de abuso. Por último el Clorhidrato de clordiazepóxido es el que tiene un perfil de seguridad amplio ya que para alcanzar la dosis terapéutica se necesitan 40 mg y para una dosis de abuso esta tiene que ser superior a 120 mg .

En lo que se refiere a drogas de abuso del conocimiento de la población en general como lo son la cocaína y el peyote tenemos que la dosis mínima efectiva es de 5-10 mg aproximadamente para ambas sustancias en cuestiones terapéuticas y para alcanzar niveles de abuso esta debe ser de 50mg. y 500 mg respectivamente

La vida media de las drogas en este caso de abuso en el organismo representa un parámetro de suma importancia ya que nos sirve como valor de referencia para conocer el tiempo en que se metaboliza el 50% de la droga en el organismo y con esto establecer las cantidades mínimas de uso terapéutico y cantidades consideradas como de abuso. Aclarando que este tiempo depende de la vía de administración de la droga.

De acuerdo a esta revisión bibliográfica y basándonos en la vía de administración oral tenemos que el clorhidrato de clorhidrato presenta una vida media de 43 minutos, el diazepam tiene una vida media variada entre 30 y 80 minutos, el flunitrazepam presenta una vida media de 120 minutos en promedio, la cocaína la tiene de 61 minutos y por último el peyote (mezcalina) la tiene de 30 min a 2 h en promedio.

Por último me gustaría señalar que el presente trabajo puede servir de plataforma teórica para investigaciones más detalladas en el campo de las drogas de abuso en México que hoy por hoy representan un problema a nivel mundial, tomando en cuenta que hasta ahora los estudios bibliográficos se han basado en individuos en situaciones teóricas y no de la vida real, es decir con factores controlados (alimentación balanceada, horas de sueño establecidas, horas de trabajo establecidas, etc).

Hasta ahora se maneja una base de información obtenida en investigaciones realizadas en otros países y con otro tipo de individuos de características físicas, económicas y sociales diferentes a las del país, por lo cual los parámetros que se citan son solo una aproximación a parámetros reales que se pudieran manejar para la población mexicana. Sugiriéndose que las dependencias gubernamentales deberían de realizar un estudio basado en el entorno real de nuestra población.

# **GLOSARIO**

## GLOSARIO

Para una mejor comprensión del presente documento es importante definir los siguientes términos:

**ABSORCIÓN:** Se define como el paso del fármaco a través de los tejidos, a fin de alcanzar el torrente circulatorio, interviniendo en este proceso un conjunto de variables propias de las sustancias así como del organismo al que son introducidas por ejemplo vía de administración, vehículos para su disolución, solubilidad, concentración del fármaco, pH del aparato digestivo, etc.

**ACCIÓN:** Se denomina acción de una droga a la modificación que produce de las funciones del organismo, en el sentido de aumento o disminución de las mismas.

**ACUMULACIÓN DE LA DROGA:** Se denomina acumulación al aumento progresivo de la concentración de un fármaco en el organismo, debido a que su velocidad de absorción es mayor que su eliminación y a la administración repetida.

**BIODISPONIBILIDAD:** Se define como la fracción de un fármaco no alternativo que alcanza la circulación después de su administración por cualquier vía. Este término es empleado con frecuencia para indicar la velocidad a la cual una dosis administrada alcanza la circulación general.

**DEPRESIÓN:** También llamada inhibición, es la disminución de la función de las células de un órgano o sistema del organismo.

**DEPRESORES DEL SNC:** Son aquellas drogas que disminuye la actividad de diversos centros nerviosos.

**DEPURACIÓN:** Es la medida de la capacidad del cuerpo para eliminar el fármaco.

**DISTRIBUCIÓN:** Es el proceso mediante un fármaco una vez absorbido, se distribuye entre la sangre y los tejidos, pasando a través de varias membranas biológicas y uniéndose a diversos biopolímeros.

**DOSIS:** Es la cantidad de droga que debe de administrarse a un ser vivo para producir un efecto determinado.

**DROGA:** También llamado fármaco; en el sentido amplio del término, es cualquier agente químico no alimenticio que afecta los organismos vivientes, en su aceptación médica es cualquier agente químico empleado en el tratamiento, curación, profilaxis o diagnóstico de las enfermedades.

**EFECTO:** Se define como la manifestación de la acción farmacológica en el organismo, que puede ser apreciada con los sentidos de un observador.

**EFICACIA:** Es el efecto máximo de la droga que se produce con respecto a otra de acción farmacológica análoga.

**ESTIMULACIÓN:** Se considera como el aumento de la función de las células o sistemas del organismo.

**ESTUPEFACIENTE:** viene de la expresión latina stuporem facientes, y se refiere a sustancias que provocan alteración mental, es decir, aquellas sustancias que producen sueño o estupor y que alivian el dolor, por ejemplo, los narcóticos.

**EXCRECIÓN:** Se denomina como el pasaje de las drogas desde la circulación hacia el exterior del organismo o a conductos en comunicación con el exterior (vías urinarias).

**FARMACOCINÉTICA:** Se refiere a la absorción, distribución, biotransformación y excreción de fármacos, sumándose estos factores a la dosificación, rigen la concentración de un medicamento en sus sitios de acción y, en consecuencia, la intensidad de su efecto como función del tiempo.

**FARMACODINÁMIA:** Es el estudio de los efectos fisiológicos y bioquímicos de los fármacos y su mecanismo de acción sobre los organismos vivos, animales y humanos. Además se analizan las relaciones entre la estructura química de los fármacos y sus acciones y efectos.

**HIPOCAMPO:** Estructura alargada formada por un tipo modificado de corteza cerebral que se ha plegado hacia dentro para formar superficie ventral del asta inferior del ventrículo lateral.

**IRRITACIÓN:** Se denomina así a la estimulación violenta que produce lesión, con alteraciones de la nutrición, crecimiento y morfología celulares, pudiendo llegar hasta la inflamación.

**LATENCIA:** Es el tiempo que transcurre entre la administración de un fármaco y los primeros signos medibles de respuesta. Está determinada en gran parte por la velocidad de acceso del fármaco a su punto de acción. Esto incluye los ritmos de absorción, distribución y localización dentro del órgano o tejido donde se produce el efecto.

**METABOLISMO:** También llamada biotransformación de los fármacos ocurre fundamentalmente en el tejido microsomal hepático, llevándose a cabo la modificación de las características de la droga para facilitar su inactivación y excreción final

**POTENCIA:** Expresión comparativa de actividad farmacológica medida en términos de la dosis necesaria para producir un efecto concreto de intensidad dada con respecto a un patrón de referencia particular o estándar implícito.

**PROTOFARMACO:** Compuesto originalmente inactivo que pasa a ser un compuesto activo, por ejemplo en el caso de las benzodiazepinas los compuestos desmetildiazepam y oxacepam.



**PSICOTRÓPICO:** se hace referencia a las sustancias que interviene directamente sobre la mente, es un grupo de fármacos que alteran directamente la percepción de la realidad, por ejemplo las drogas alucinógenas.

**RECEPTOR:** Se define como el componente de una célula u organismo que al interactuar con un fármaco, inicia una cadena de fenómenos bioquímicos originando efectos observados con la administración del fármaco.

**TOLERANCIA:** Es la resistencia exagerada del individuo, inusitada de carácter duradero a responder a la dosis ordinaria de la droga.

**TOXICIDAD:** Se refiere a los fenómenos nocivos o adversos que la droga produce en el organismo, siendo esencial que dicho estudio se realice en diversas especies. Generalmente se divide en tres tipos: aguda, subaguda y crónica.

**TÓXICO:** También llamado veneno es una sustancia que por sus propiedades químicas es capaz de destruir la vida o dañar la salud es decir, una sustancia que puede producir manifestaciones o reacciones perjudiciales, adversas o nocivas.

**TOXICOLOGÍA:** Es el estudio de los efectos tóxicos o dañinos de los compuestos químicos, así como de los mecanismos y condiciones de tales efectos dañinos. También se ocupa de los síntomas y tratamiento de los envenenamientos y de la identificación del tóxico.

**VIDA MEDIA:** (Periodo de semieliminación, semivida); es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad del fármaco en el cuerpo para disminuir a la mitad. La vida media puede calcularse fácilmente y utilizarse para tomar decisiones en cuanto a la dosificación del medicamento.

**VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN:** El tiempo medio de eliminación, también se denomina “Vida media Biológica”, la cual se encuentra al medir el tiempo requerido para que la cantidad de fármaco, en el organismo decaiga a la mitad.

**VOLÚMEN DE DISTRIBUCION:** Es la medida del espacio aparente del organismo en el que puede distribuirse el fármaco, en este término se establece la relación entre la cantidad del fármaco que hay en el organismo y la concentración del mismo en la sangre o en plasma.

# **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Atkinson R.S Anestésia Editorial Panamericana 1982 Impreso en España. Pag. 159-162, 189-190
2. Creasey William A. Drug Disposition in Humans The Basis of Clinical Pharmacology New York. Oxford University Press. Data 1979. Printed in the United States of America. Library of Congress Cataloging in Publication. Pag. 947-957
3. Derendorf Hartmut. Hachhaus Güther Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation CRC PRESS. 1995. Printed in the United States of America. Pag. 171-182, 187-196
4. Goodman Luis. S. Gilman Man. A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición, Editorial Interamericana, 1998. México .D.F Pag. 319-326, 503-507.
5. Goth Andres Farmacología Médica, Principios y Conceptos . Ediciones Doyma. 1984, Barcelona, España. Pag. 242-264, 321-322
6. La Du. Bert N., et al. Fundamentals of Drug Metabolism Drug Disposition The Williams and Wilkins Company. Data 1971. Baltimore U.S.A. Tomo I y Tomo II. Pag 310-318
7. Lemberger, M.D Louis., Ph. D and Alan Rubin Physiologic Disposition of Drugs of Abuse Ph.D.SP Booke Division of Spectrum Publications, Data 1976. ENC. New York. Pag. 65-89
8. Lynn Augesten. Clinicas de Medicina de urgencia de Norteamérica. Volumen 3. Interamericana – McGrawHill. 1990. España. Pag. 551-562
9. Prys Roberts Carl C. Hug, Jr Farmacocinética de los Anestésicos. El Manual Moderno 1989, México D.F. Pag. 139-162
10. Steven B. Karch. The Pathology of Drug Abuse CRC Press. Library of Congress Cataloging – in – Publication Data 1993. Printed in the United States of America. Pag. 15-67, 202-207

## BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

11. Craig Charles R. Farmacología Médica Nueva Editorial Interamericana. 1985. México D.F. Pag. 503-507, 519-525
12. Dollery Sir Colin. Therapeutic Drugs. Ed. Board Alan R. Boobis. Et al . Churchill Livingston. 1991. New York. Pag. D86-D90, C178-C180
13. Flores Jesús y directores Asociados. Farmacología Humana. Ediciones Científicas y Técnicas. Masson Salvat Medicina. 1992. Barcelona, España. Pag. 385-395
14. Knoben James E., Phillip O. Anderson. Arthur S. Handbook of Clinical Drug Data. Drug Intelligence Publications. Data 1978. Watanabe Fourth Edition. Pag.. 342-344
15. La Borre Weston. Journal of Psychedelic Drugs .Review Board.1979 Printed in the United States. Peyotl and Mescaline. PH.D ( Vol. II (1 – 2) Jan – Jun., 1979. Pag. 33-51, 103-117
16. Ster Rosenstein Emilio. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Ediciones PLM. Edición 44. 1998. México D.F . Pag. 2018-2022, 1726,
17. Schlaadt Richard G. And Shannon Peter T. Drugs .Third Edition Printice Hall. Data 1990 Printed in the United States of America. Pag. 82-100, 209-218, 250-226
18. Sunshine Irving Recent Developments in Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Board Edition Data. 1992 United States of America.
19. Trease Edward George. Farmacognosia. Ed. Continental S.A de C.V. 1984. México. D.F
20. Wood Margaret. Drugs and Anesthesia Pharmacology for Anesthesiologists Second Edition M.D. cr.B.,F.F.A.R.C.S Edition William and Wilkins. 1990. Printed in the United States of America.
21. Y. Herbert. M.d Meltzer. Psychopharmacology The Third Generation of Progress. Raven Press Books. 1987. United States of America. Pag. 1377-1385, 1543-1552

## **OTRAS FUENTES**

22. Bayer Symposium IV held at Grosse Ledder near Psychia Dependence Definition, Assesmetin. Animals and Man Theoretical and Clinical Implications Colagne, Germany. September 27 th – October 1st. 1972
23. A.W; Brotman y Col. An open Trial of Maprotiline for the Treatment of Cocaine Abuse: A Pilot Study J. Clin. Psychopharmacol., Vol.8, 1988 125 – 127.
24. Dollery Celin Therapeutic Drugs Bloard Publication 1991 Printed and bound in Great Britain. (Vol. I). Pag. C 330-333
25. International Drug Control Programme. Manual for use by National Laboratories. Recommended Methods for the Detection and Assay of Heroin Cannabinoids, Cocaine, Amphetamine, Methamphetamine and Ring – Substituted Amphetamine Derivatives in Biological Specimens. United Nations. 1995. New York
26. Naciones Unidas Métodos recomendados para el ensayo de Cocaína División de estupefacientes Viena. 1986 Nueva York.
27. Naciones Unidas. Métodos recomendados para el ensayo de las sustancias Benzodiazepínicas sujetas a fiscalización internacional. División de estupefacientes Viena. 1988 Nueva York.
28. Naciones Unidas. Métodos recomendados en el ensayo del cacto peyote (botones de mescal)/ Mescalina y los Hongos Psilocybe/psilocibina .División de estupefacientes Viena. 1990. Nueva York.
29. Naciones Unidas. Diccionario Multilingüe de los estupefacientes y de las sustancias psicótropas métodos a fiscalización internacional. Prepared by and with the compliments of the Laboratory Section Technical Services Branch. Division for Treaty Implementation and Policy Development. 1993. New York. Pag. 49-54, 60-63, 82-87, 119-121, 159-160,
30. Powers W. Claude. Manual de Control de Drogas. Departamento de Justicia de los Estados Unidos. Agencia para el Control de Drogas.
31. Secretaria de Salud. Las Drogas y sus Usuarios. CONACID. 1992 México
32. United Nations Recommended Methods for the Detection and Assay of Barbiturates and Benzodiazepines in Biological Specimens United Nations International Drug Control Programme Viena 1997 New York.

33. [www.bermamet.es/bagdad/drogas/benzodia.htm](http://www.bermamet.es/bagdad/drogas/benzodia.htm)
34. [www.mercuralis.com/emc/fericgla/fericgla.htm](http://www.mercuralis.com/emc/fericgla/fericgla.htm) (Peyote, Laboratorios de espiritualidades).
35. [www.mescalina.com/syth/index.htm](http://www.mescalina.com/syth/index.htm) (Peyote)
36. [www.lafoca.com/apuntes/medicina/farma-alucina/](http://www.lafoca.com/apuntes/medicina/farma-alucina/)
37. [www.geocitis.com/fans/Jardin/3845/alucinogeno.htm/](http://www.geocitis.com/fans/Jardin/3845/alucinogeno.htm/)
38. [www.medicinalegal.com/ar/bruzon.htm](http://www.medicinalegal.com/ar/bruzon.htm)(Aspectos analíticos de la det.de drogas)
39. [www.bigbang.une.edu.ve/salud/notas/clases/Drogas2/sid003.htm](http://www.bigbang.une.edu.ve/salud/notas/clases/Drogas2/sid003.htm)
40. [www.crublap.org/htm/cocaina.html](http://www.crublap.org/htm/cocaina.html)
41. [www.adi.uam.es/~adarraga/studs/farmacologia/rohipnol.htm](http://www.adi.uam.es/~adarraga/studs/farmacologia/rohipnol.htm)
42. <http://infodrogas.8m.com./principal.html>
43. [http:// www.dromo.com/fosionanomaly/peyote.htm/](http://www.dromo.com/fosionanomaly/peyote.htm/)