

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**“Características y Métodos Alternativos para la Identificación de
Anfetaminas y sus Derivados”**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

SOTO REYNA MARIA GUADALUPE

Asesor: M. en C. A. Lourdes Castillo Granada

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A Dios por tener su compañía en todo momento y darme la oportunidad día a día de aprender y descubrir, de equivocarse y corregir, de caer y levantar, de luchar y defender aquello en lo que creo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi segunda casa y por darme formación como profesionista y ayudarme a cumplir mis sueños y metas en el deporte y por ser parte de mi vida.

A mi asesora M. en C. A. Lourdes Castillo Granada por su paciencia y comprensión y por aportar su tiempo y conocimientos para la realización de esta tesina.

A mis sinodales por su valiosa contribución para mejorar la presente tesina.

A la Q.F.B. Raquel Baschuk Silva y a la Q.B.P. Carmen Vega Martínez que me dieron la oportunidad de llegar a concluir esta tesina, brindándome todo su apoyo y comprensión. Mil gracias.

A la Q.B.P. Josefa Saenz Gómez, Águeda Francisco Rangel, Margarita Ramírez González, Javier Martínez Suárez, Carmen Becerril Martínez, Verónica Sánchez Olvera, Sofía Sánchez Merino, Raúl Fernández García y Fernando Fernández López por enseñarme el significado y valor de la amistad verdadera.

A Fabiola Curiel y a Ma. Norma García Ortega por su apoyo en la elaboración de esta tesina.

Dedicatorias

A mi madre Guadalupe Reyna G. por darme siempre tu ejemplo de perseverancia y con ello haberme brindado la oportunidad de ser alguien en la vida. Gracias por impulsarme siempre para ser una mejor persona. Te quiero mucho.

A Alejandro Acosta M. por compartir tu vida conmigo y ser el responsable de darme el regalo más bello de la vida: nuestra hija. Te amo.

A mi nena bella , Alexia. Gracias por tu cariño y por tu sonrisa que ilumina mi vida y me hace querer ser mejor cada día. Eres mágica. Te amo.

“Jamás desesperes en medio de las más sombrías aflicciones de tu vida, pues de las nubes más negras cae siempre agua limpia y fecundante”.

Proverbio chino

INDICE

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	3
CAPITULO 1 “MARCO TEÓRICO”	4
1.1 Aspectos Generales	
1.2 Antecedentes Históricos	
1.3 Método	
CAPITULO 2 “CLASIFICACIÓN DE LAS ANFETAMINAS Y SUS ANÁLOGOS”	12
CAPITULOS 3 “CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES GENERALES DE LOS ANÁLOGOS ANFETAMÍNICOS”	15
3.1 Anfetamina	
3.1.1 Propiedades Físicas y Químicas	
3.1.2 Acciones Farmacológicas	
3.1.3 Metabolismo	
3.1.4 Características Toxicológicas	
3.1.5 Origen y Síntesis	
3.2 Metanfetamina	
3.2.1 Propiedades Físicas y Químicas	
3.2.2 Acciones Farmacológicas	
3.2.3 Metabolismo	
3.2.4 Características Toxicológicas	
3.2.5 Origen y Síntesis	
3.3 Metilendioxianfetamina (MDA) y Metilendioximetanfetamina (MDMA)	
3.3.1 Propiedades Físicas y Químicas	
3.3.2 Acciones Farmacológicas	
3.3.3 Metabolismo	
3.3.4 Características Toxicológicas	
3.3.5 Origen y Síntesis	

	Pagina
CAPITULO 4 “PRECURSORES E INTERMEDIARIOS EN LA SÍNTESIS DE ANFETAMINA, METANFETAMINA Y MDMA”	45
CAPITULO 5 “IDENTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES PRECURSORES E INTERMEDIARIOS EN LA SÍNTESIS DE ANFETAMINA, METANFETAMINA Y MDMA”	53
5.1 Pruebas Presuntivas (Pruebas “Screening”)	
5.1.1 Pruebas calorimétricas	
5.1.2 Cromatografía de Capa Fina	
5.2 Pruebas de Detección	
5.2.1 Espectroscopía UV-Visible	
5.2.2 Ensayos inmunológicos	
5.2.2.1 Enzimoinmunoanálisis (EMIT)	
5.2.2.2 Inmunoanálisis de Polarización Fluorescente (FPIA)	
5.3 Pruebas Confirmatorias	
5.3.1 Espectroscopía infrarroja (IR)	
5.3.2 Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC ó CLAR)	
5.3.3 Cromatografía de Gases (GC) ó Gases Líquidos (GLC)	
5.3.4 Cromatografía de Gases acoplada a espectrofotómetro de masas (GS/MS)	
CAPITULO 6 “ANÁLISIS QUÍMICO-TOXICOLÓGICO”	77
6.1 Metabolismos de los tóxicos	
6.2 Factores que afectan el metabolismos de los tóxicos	
6.3 Consecuencias analíticas del metabolismo	
6.4 Principales muestras para el análisis toxicológico	
6.5 Procedencia de las muestras	
6.5.1 Muestras procedentes de un sujeto vivo	
6.5.2 Muestras procedentes de autopsia	
6.5.3 Muestras procedentes del lugar de los hechos	
6.6 Orientación del análisis toxicológico	
6.7 Interpretación de los Resultados	

	Pagina
CAPITULO 7 “DELITOS CONTRA LA SALUD”	86
7.1 Conceptos	
7.2 Naturaleza Jurídica	
7.2.1 Definición Legal	
7.2.2 Ley General de Salud	
CONCLUSIONES	92
ANEXO 1 “GLOSARIO”	93
BIBLIOGRAFÍA	99

RESUMEN

El fenómeno de la drogadicción en México se ha visto incrementado día con día. Se ha reportado que las drogas de mayor consumo son las de origen sintético, lo que ha convertido al país en importante productor de metanfetamina, de la cual la mayor parte se envía a los Estados Unidos de Norteamérica. Sin embargo, esta droga que se consume en su mayoría por la población joven de México, representa un alto riesgo para la salud, lo que hace necesario que los conocimientos de la Química legal se encuentren actualizados en las técnicas de detección de este tipo de drogas de abuso.

El presente trabajo pretende servir como material de consulta y apoyo para los interesados en el tema con la aplicación en las áreas químico forense y criminalística.

Es una revisión bibliográfica en la que se describen las propiedades físico-químicas y toxicológicas de la anfetamina, metanfetamina, MDA y MDMA, así como su origen y principales rutas sintéticas, para conocer de este modo el tipo de reactivos y materiales que pueden encontrarse en un lugar del que se sospecha sea un laboratorio clandestino.

Se describen también las técnicas de detección, tanto preliminares, como confirmatorias, para la identificación de la anfetamina y sus derivados sintéticos, con la finalidad de orientar a los interesados a una rápida identificación de ellas, ya que deben ser aseguradas inmediatamente cuando se localicen en lugares donde se han montado probables laboratorios clandestinos.

INTRODUCCIÓN

La drogadicción en México es un fenómeno que se ha manifestado de manera muy importante y que ha ido en aumento a partir de los años setenta del siglo pasado. Para 1988, poco más del 3% de la población ya había probado drogas alguna vez en su vida. Dicho porcentaje se ha incrementado y a ello contribuyen factores económicos y sociales (ya sean familiares o de educación).

Las drogas de mayor consumo son cocaína, marihuana, anfetaminas (éxtasis), opiáceos, etc. Las que se derivan de las anfetaminas son un grave problema, pues su consumo es principalmente entre la población joven del país.

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

Estas drogas se producen en laboratorios clandestinos, que son sitios que se han adaptado para efectuar dichos procesos y que no despiertan sospechas a las autoridades.

México está considerado como importante productor de metanfetamina (ICE), y se han descubierto laboratorios en diferentes puntos del país. Las drogas que se elaboran en estos sitios principalmente son enviadas a Estados Unidos de Norteamérica; Sin embargo, una parte de esta droga se queda y se consume en nuestro país. Según estudios realizados por el Consejo Nacional contra las Adicciones (CONADIC), hay incidencia de consumo de drogas en jóvenes cuyas edades fluctúan entre los 6 y 14 años de edad y se calcula que al menos 500 mil jóvenes mexicanos consumen alguna droga.

En un estudio realizado por los Centros de Integración Juvenil, acerca del consumo de metanfetaminas (tales como éxtasis), se señala que el 51% de jóvenes considera que esta droga es la que más impacto tiene sobre ellos. 36% de estos jóvenes la considera su droga favorita, lo cual indica que al menos la mitad de los que prueban anfetaminas se vuelven adictos a alguna droga.

Se considera por lo tanto muy importante, la revisión de la elaboración de drogas derivadas de anfetaminas o drogas de diseño así como de los precursores empleados en su síntesis, así como de la metodología para identificar este tipo de sustancias con la finalidad de detectar un laboratorio clandestino y contribuir al aseguramiento y desmantelación de este tipo de lugares.

Se hace una revisión de las técnicas analíticas instrumentales para el análisis cualitativo y cuantitativo de estas drogas, entre ellas: Espectroscopia de Infrarrojo IR, Cromatografía de Gases acoplado a espectrometría de masas CG-EM. También son utilizadas pruebas preliminares como pruebas con reacciones coloridas, las cuales es muy importante conocer y manejar.

OBJETIVOS

- 1 Revisar las propiedades físicas y químicas de las anfetaminas y sus derivados.
- 2 Describir las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de las anfetaminas.
- 3 Investigar bibliográficamente el proceso de producción de las drogas derivadas de las anfetaminas.
- 4 Investigar bibliográficamente los métodos analíticos para la determinación de anfetaminas en diferentes fluidos biológicos.



CAPITULO 1

MARCO TEORICO



CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO

1.1 Aspectos Generales

El consumo de diversos tipos de drogas ha sido una constante observada desde la antigüedad en numerosos pueblos y culturas. Pero el fenómeno de la drogadicción ha alcanzado una extraordinaria importancia, por su difusión, consecuencias sociales y sanitarias, en las últimas décadas.¹

Este hecho se enmarca en las propias características de la sociedad industrial y de consumo. De manera que en los últimos dos siglos el hombre ha pasado de recolector plantas silvestres con efectos psicotrópicos a obtener y estudiar los principios activos, purificarlos y modificar sus estructuras químicas para aumentar sus efectos, así como cultivar estas plantas para lograr una gran producción y llegar finalmente a la síntesis en el laboratorio de moléculas afines con el propósito de crear compuestos de mayor efecto y abaratar los costos de su elaboración.¹

Esta progresiva manipulación ha magnificado el consumo de estas sustancias, perdiendo todo el halo mágico-religioso que durante siglos las acompañó y mantenía su ingesta restringida a ciertas personas (por rango, posición religiosa, actividad laboral, etc.) y a ciertos momentos en la guerra, en las ofrendas divinas, en ciertos actos médicos.

El fenómeno de la drogadicción es muy complejo; en él se mezclan dimensiones puramente médicas (somáticas y psíquicas) junto con otras de tipo sociológico, cultural, antropológico, ideológico, de política mundial, entre otros.¹

La drogadicción viene considerándose desde la década de los años setenta, una auténtica epidemia y uno de los más graves problemas sociosanitarios, debido al costo que representa en términos de vidas, comorbilidad con patologías somáticas y psicológicas, descenso de la productividad laboral, conflictos familiares y delitos contra la sociedad.¹

El uso indebido de drogas entraña graves peligros para el individuo y para toda la sociedad. Por ejemplo, una persona adicta a barbitúricos y opiáceos, corre el riesgo, no sólo de una intoxicación crónica, sino también el de morir de una sobredosis.

El uso de estimulantes, como las anfetaminas y la cocaína puede provocar pérdida del apetito y cambios radicales en el comportamiento.²

El problema se agrava más cuando los recursos para combatir la drogadicción son limitados y la población joven es el blanco del problema del consumo de drogas.¹

² "Drogadicción... una alternativa" Editorial Monte de Piedad y caja de ahorros de Almería. 1987.

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



El término **Droga** es antiguo y amplio. La Organización Mundial de la Salud la define como "toda sustancia que introducida en un organismo vivo, puede modificar una o varias de sus funciones". En 1982 la OMS intentó delimitar cuáles serían las sustancias que producían dependencia y declaró como **Droga de abuso** "aquella de uso no médico con efectos psicoactivos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento) y susceptible de ser autoadministrada".

La drogadicción fue definida como "síndrome caracterizado por un esquema de comportamiento en el que se establece una gran prioridad para el uso de una o varias sustancias psicoactivas determinadas, frente a otros comportamientos considerados habitualmente como más importantes.¹

Se denomina **Psicotrópico** a las sustancias introducidas en el organismo que modifican el estado afectivo, la percepción o la conciencia. Cuando estos efectos son secundarios, es decir no causados o directamente por la droga o sólo se presentan como efectos tóxicos cuando la droga se usa en dosis elevadas, la droga no se considera psicotrópica.

Las diferentes drogas de abuso se clasifican de acuerdo a su efecto en el Sistema Nervioso Central en:

- Estimulantes
- Depresivos
- Narcóticos
- Alucinógenos

En este caso, las anfetaminas pertenecen a los estimulantes.⁴

Se entiende por **Estimulante**, cualquier sustancia que aumenta el ritmo de actividad de un sistema corporal, específicamente, un estimulante del sistema nervioso central (SNC) mediante el aumento de la frecuencia de descarga neuronal o por el bloqueo de un neurotransmisor inhibitor. Son muchos los compuestos de origen natural y sintético que estimulan el SNC y pocos se utilizan con fines terapéuticos. Como ejemplo de estimulantes débiles están la cafeína y la nicotina. Los estimulantes de los que se abusa comúnmente son las anfetaminas y sus derivados (metanfetaminas), la cocaína y opiáceos.⁵

¹ Lorenzo P. Laredo JM. Drogodependencias Ed. Médica Panamericana; Madrid 1998.

⁵ Cabrera Br, Cabrera FJ. Las drogas de abuso: Un reto sanitario, Universidas Pontificia de Comillas, Madrid. 1994



1.2 Antecedentes históricos

Anfetaminas

Aunque la anfetamina se sintetizó por primera vez en 1910, su actividad psicoestimulante se identificó hasta 1927 por el Dr. Gordon Alles. Se introdujo en terapéutica en la década de los treinta, principalmente como descongestionante nasal.

Durante la Segunda Guerra Mundial, las anfetaminas se administraron indiscriminadamente a soldados de varios ejércitos para aumentar la alerta y la agresividad y para disminuir el cansancio. También se administraron a trabajadores de las fábricas de apoyo al ejército, demostrándose desde el principio especialmente útiles en los trabajos más monótonos. Luego de algunos años, al llegar los años sesenta, pasaron a ocupar el primer lugar de las drogas estimulantes.⁹

También se han utilizado entre los deportistas como sustancias dopantes. En la actualidad están incluidas en la lista de sustancias prohibidas por el Comité Olímpico Internacional (COI).

Además, las anfetaminas fueron la base para el desarrollo de la mayoría de las "Drogas de Diseño". En algunos países estuvieron presentes en numerosos preparados comerciales asociados a vitaminas como "constituyentes". Actualmente existen diferentes preparados comerciales con anfetaminas o derivados anfetamínicos (metanfetamina, pemolina y anorexígenos como d-fenfluramina).

Dependencia Anfetamínica

Como formas de abuso más frecuentes destacan las siguientes:

- **Empleo ocasional** de aquellos que buscan en la anfetamina el mejorar su rendimiento físico, posponer el sueño o aumentar su actividad intelectual. Evitar el cansancio y el sueño en camioneros y conductores de largas distancias. Evitar el cansancio y "mejorar" la lucidez mental en estudiantes en días previos a los exámenes o en profesionales que pasan muchas horas seguidas trabajando. Evitar la fatiga y aumentar el rendimiento en atletas o estimular la capacidad en deportes.
- **Empleo habitual** de aquellos que buscan euforia y el bienestar del fármaco. En este sentido el consumo de anfetaminas tiene generalmente los siguientes objetivos: mejorar los sentimientos de aburrimiento, falta de adaptación e inferioridad, reforzar la seguridad en sí mismo y agudizar la lucidez mental y para aumentar la actividad y el placer sexual.

⁹ Fernández PL, Lisazoin HI, MDMA y otras feniletilaminas. Farmacología y toxicología general. En: Extasis (MDMA). Un abordaje comprensivo Barcelona. Ed. Masson 1998. p 15-39.



La anfetamina administra por vía oral o por vía intravenosa, para lo cual se utilizan las tabletas disueltas o la metanfetamina cristalizada. Posterior la administración intravenosa los sujetos refieren un gran aumento de la fuerza física y un aumento de la capacidad psíquica, no sintiendo necesidad ni de comer, ni de dormir.¹

Una forma de abuso son las corridas de toda una noche o un fin de semana ingiriendo estos compuestos. Estos episodios por lo general, terminan con un deterioro del individuo, que provoca un sueño profundo, a veces de más de dieciocho horas, y la aparición de una psicosis tóxica anfetamínica con ideación paranoide.

Un pequeño porcentaje de adictos son capaces de limitar el consumo del fármaco y actuar como adictos estabilizados. El resto terminan con un gran deterioro individual y social.

- **Empleo del fármaco con fines terapéuticos.** Esta modalidad de abuso de anfetaminas y sustancia derivadas tiene enorme importancia en la actualidad. Muchas personas, generalmente mujeres, en la edad media de la vida consumen estas sustancias como tratamiento de la obesidad o de estados depresivos, desarrollando una rápida tolerancia y aumentando la dosis. Por ello, es imprescindible la vigilancia de su uso, y siempre deben estar prescritas correctamente con control médico adecuado.¹

Drogas de Diseño

El uso de ciertos análogos anfetamínicos, principalmente la MDMA comenzó a mitad de los años ochenta y se extendió en nuestro país. El de estas drogas conocidas como "Drogas de Diseño" o drogas de síntesis fue el reflejo de una tendencia observada hace años en Estados Unidos, así como en otros países, extendiéndose principalmente durante los últimos años.^{6, 7}

De tal forma que, habiendo modificado su estructura, estas drogas continuaron conservando sus efectos psicoactivos y a la vez evadían las persecuciones legales ya que no estaban registradas como drogas ilegales.⁵

La expresión "Droga de Diseño" fue introducida en los años sesenta por Gary Henderson, farmacéutico estadounidense, refiriéndose a un conjunto de nuevas drogas de abuso obtenidas con fines recreativos.

¹ Lorenzo P. Laredo JM. Drogodependencias Ed. Médica Panamericana; Madrid 1998.

⁶ Souza y MM. Diagnostico y tratamiento de los síndromes adictivos; JGH Editores 2000.

⁷ Freixa F, Soler PA. Toxicomanías, un enfoque multidisciplinario. Barcelona 1981.

⁵ Cabrera BR, Cabrera FJ. Las Drogas de abuso: Un reto sanitario. Universidad Pontificia de Comillas. Madrid 1994



Son psicofármacos sintéticos producidos en forma clandestina, de estructura y acciones farmacológicas semejantes a sustancias controladas mediante tratados internacionales (psicoestimulantes, alucinógenos, etc.).⁸

Las principales "Drogas de Diseño" están comprendidas en varios grupos farmacológicos enunciados en el cuadro 1:

1. FENILETILAMINAS: Metanfetamina cristal, meth TMA-2 (2,4,5-trimetoxianfetamina) DOM (4-metil-2,5-dimetoxi anfetamina) STP PMA (parametoxi anfetamina) DOB (4-bromo-2,5-dimetoxi anfetamina) 2CB-MFT /4-bromo-2,5-dimetoxifenil anfetamina) afterturner MDA (3,4-metilendioxi anfetamina) love drug MDMA (2,4-metilendioxi metanfetamina) éxtasis, Adán, M&M MDEA (3,4-metilendioxi etilanfetamina) Eva
Otros análogos de feniletilamina: 4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina (análogo de DOB) 4-etoxi-2,5-dimetoxianfetamina (2,4,5-MEM) (análogo de STP) 4,5-dihidro-4-metil-5-fenil-2-oxazolamina (4-metilaminorex) 3,4-metilendioxi-n-n-dimetilanfetamina (análogo de MDA y MDMA) N,N-dimetilanfetamina (N,N-DMA) 4-tiometil-2,5-dimetoxianfetamina (para-DOT) (análogo de TMA-2) PARA-metoxinetanfetamina (PMMA) (análogo de PMA)
2. Opiáceos: Derivados del fentanilo: AMF (alfametil fentanilo), China White 3MF (3-metil fentanilo) PFF (parafluoro fentanilo) AMAF (alfametilacetil fentanilo) Derivados de la meperidina: MPPP (1-metil,4-fenil,4propionoxipiperidina) MPTP (1-metil,4-fenil,1,2,3,6 tetrahidropiridina)
3. Arilhexilaminas: Fenciclidina (PCP) angel dust PCC (piperidino ciclohexano carbonitrilo) TCP (tiofeno fenciclidina) PCE (n-etil fenciclidina) PHP (fenilciclohexilpirrolidina)
4. Derivados de la metacualona: Meclocualona Nitromatacualona
5. Otros: Gamma-hidroxi-butilato (GHB, gama-OH), etc.

Cuadro 1: "Drogas de Diseño".¹

⁸ Bobes JS. González MP. Bouseño M. Introducción y aspectos teóricos de la MDMA. En éxtasis: (MDMA). Un abordaje comprensivo Barcelona. Ed. Masson, 1998.

¹ Lorenzo P. Laredo JM. Drogodependencias Ed. Médica Panamericana; Madrid 1998.



La más importante de las drogas de diseño derivadas de feniletilaminas es la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), por lo extendido de su consumo y por las numerosas investigaciones llevadas a cabo sobre su farmacotoxicología.⁸

El primer documento público referente a la preparación y propiedades de esta droga corresponde a una patente alemana solicitada por la firma E. Merck en 1912 y otorgada en 1915. el consumo de MDMA como droga de abuso se generalizó en la década de los ochenta, y en el año 1985 los Estados Unidos de Norteamérica consciente de su amplia distribución en determinados sectores de la población, restringió drásticamente su uso, situando a la MDMA en la lista I del Convenio de Sustancias Psicótropas (CSP, Viena 1971), nocivas para la salud pública y sin utilidad terapéutica. Desde su aparición en el mercado ilícito han aparecido numerosas publicaciones que demostraron que la administración sistémica de MDMA a diversas especies animales causa una selectiva y pronunciada disminución en diversos marcadores de la función serotoninérgica central.⁹

La MDMA ha sido objeto de recientes debates científicos y legales basados en los informes de varios especialistas en salud mental que consideran que puede producir alteraciones del estado de la conciencia, con elevación del tono emocional y sensual, y sentimientos de empatía. Estas propiedades han incitado a usar esta droga como coadyuvante de la psicoterapia.

La MDMA es una base sintética derivada de la feniletilamina y relacionada estructuralmente con la sustancia estimulante psicomotora anfetamina y la sustancia alucinógena mescalina, compartiendo propiedades de ambos compuestos. El isómero dextro es la forma farmacológicamente más activa. Su denominación más popular es la de éxtasis (Ecstasy), XTC y M&M.

⁸ Bobes JS. González MP. Bouseño M. Introducción y aspectos teóricos de la MDMA. En extasis: (MDMA). Un abordaje comprensivo Barcelona. Ed. Masson, 1998.

⁹ Fernández PL, Lisazoin HI, MDMA y otras feniletilaminas. Farmacología y toxicología general. En: Extasis (MDMA). Un abordaje comprensivo Barcelona. Ed. Masson 1998. p 15-39.



1.3 Planteamiento del problema

El número de laboratorios donde se produce metanfetamina (MDA) y metilendioximetanfetamina (MDMA) es cada vez mayor al igual que sus consumidores. Es de gran importancia por lo tanto, que el químico legal cuente con técnica que agilicen la identificación de estas drogas de origen sintético ya que de ello dependerá que se determine si la causa de la muerte de una persona fue debida a la sobredosis de una de estas drogas o bien, que se emita una sentencia penal en contra de personas implicadas en la producción de dichas drogas. Con tal objeto se realiza una revisión bibliográfica de las pruebas presuntivas o "screening" que son de apoyo en la identificación tentativa de la droga y a partir de las que se comenzará a realizar las pruebas confirmatorias (que también serán revisadas) para determinar la presencia de anfetamina y sus derivados sintéticos en muestras remitidas al laboratorio.



CAPITULO 2

CLASIFICACIÓN DE LA ANFETAMINA Y SUS ANÁLOGOS



2. CLASIFICACIÓN DE LA ANFETAMINA Y SUS ANÁLOGOS

CLASIFICACIÓN

La prescripción y venta de psicotrópicos (fármacos de uso médico) en México es regulada por la Secretaría de Salud con la finalidad de marcar la diferencia entre las sustancias de prescripción médica (reguladas) y las sustancias de abuso y adicción, la mayor parte de ellas ilegales.

Dentro de la Ley General de Salud se definen los mecanismos de comercialización a partir de su clasificación en tres grupos, de acuerdo a su capacidad para producir dependencia.

La Secretaría de Salud Pública a través del Diario Oficial de la Federación y las Normas Oficiales Mexicanas expide las resoluciones sobre el otorgamiento de autorización sanitaria en el título duodécimo de control sanitario de productos y servicios y de su importación y exportación, en el Capítulo VI de sustancias psicotrópicas, en los Artículos 244 y 245, en donde se indica la relación con las medidas de control y vigilancia.¹²

El cuadro 2 muestra dicha lista de medicamentos con base a lo dispuesto por la Ley General de Salud en su modificación correspondiente al 7 de mayo de 1997 (versión actual) donde se determina que integran los grupos a que se refiere dicha Ley en sus fracciones I, II y III.⁶

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL	OTRAS DENOMINACIONES COMUNES O VULGARES	DENOMINACIÓN QUÍMICA
No tiene	MDA	3,4-metilendioxi-anfetamina
Tenanfetamina	MDMA	dl-3,4-metilendioxi-n-dimetilfeniletilamina
No tiene	MMDA	dl-5-metoxi-3,4-metilendioxi-metilfeniletilamina

Cuadro 2. Clasificación de sustancias psicotrópicas de interés.

¹² CENIDS: Ley General de Salud Pública. Diario Oficial de la Federación México a 7 de Mayo de 1997.

⁶ Souza y MM. Diagnostico y tratamiento de los síndromes adictivos; JGH editores, 2000.



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

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

ANFETAMINA
METANFETAMINAS

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

EFEDRINA

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

NORPSEUDOEFEDRINA (+) CATINA



CAPITULO 3

CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES GENERALES DE LOS ANÁLOGOS ANFETAMINICOS



3. CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES GENERALES DE LOS ANÁLOGOS ANFETAMÍNICOS

Esta denominación agrupa a un conjunto de fármacos simpaticomiméticos y estimulantes del Sistema Nervioso Central, cuyo patrón propiamente dicho lo constituyen las anfetaminas, sustancias derivadas de la fenilisopropilamina .

Los derivados anfetamínicos incluyen a la anfetamina y las diferentes sustituciones sobre el nitrógeno, como en el caso de la metanfetamina y la metilendioximetanfetamina.¹³

3.1. ANFETAMINA

3.1.1. Propiedades físicas y químicas

La anfetamina es un líquido con olor característico a amina (similar a la orina del ratón), de carácter alcalino. En su presentación farmacológica, se tienen sales como: sulfato de anfetamina y fosfato de anfetamina. Son sales cristalinas de color blanco, que desprende un olor característico aminado suave, su pKa es de 9.9.⁴

En el Cuadro 3 se resumen las características físicas y químicas de la anfetamina y sus derivados.

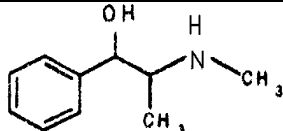
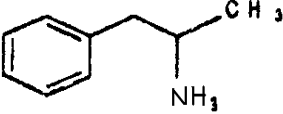
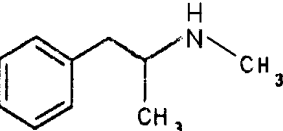
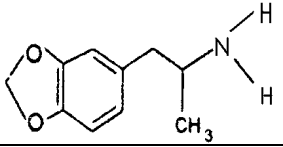
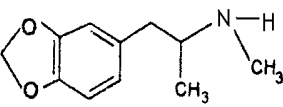


Fig 1. Presentaciones diversas de tabletas de anfetaminas

¹³ Amphetamines medical information. www.grugbase.co.za/data/medinfo/amphetam.htm.

⁴ Colado MI, Fernández PL. MDMA (éxtasis): Farmacología y toxicología. En BobesJ, eds. Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. España; Ediciones en Neurociencias; 1990.



NOMBRE	ESTRUCTURA QUÍMICA	NOMBRE QUÍMICO	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	PUNTO FUSIÓN	pH	pKa
Efedrina C ₁₀ H ₁₅ NO Peso Molecular 165.24 g		α -1-metilamonio Etilbencilalcohol 2-metilaminopropano α-1-metilaminoetilbenceno metanol	Cristales blancos. Soluble en agua, alcohol al 95%, cloroformo e insoluble en éter.	79°C	6	9.6
Anfetamina C ₉ H ₁₃ N 135.20 g		α-metilbencenoetamina dl-α-metilfenetilamina 1-fenil-2-aminopropano β-aminopropilbenceno	Cristales blancos. Soluble en agua, alcohol, éter, cloroformo y soluciones ácidas.	200- 203°C	4	9.7- 9.9
Metanfetamina C ₁₀ H ₁₅ N 149.24 g		d-N-metilamfetamina d-dioxiefedrina d-desoxyefedrina 1-fenil-2-metilaminopropano d-fenilisopropilmetilamina metil-β-fenilisopropilamina	Cristales solubles en agua , alcohol, cloroformo. Insoluble en éter.	170- 175°C	Base débil	10.1
Metilendioxianfetamina (MDA) C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ 179.22 g		α-metil-1,3-benzodioxol-5- etanamina 3,4-metilendioxianfetamina 3,4- metilendioxifenilisopropilamina	Cristales solubles en cloroformo y ácido acético	180- 181°C	Base débil	Base débil
Metilendioximetanfetamina (MDMA) C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ 193.25 g		3,4-metilendioximetanfetamina N-metil-3,4- metilendioxifenilisopropilamina d-desoxyefedrina	Cristales solubles en isopropanol-éter	100- 110°C	Base débil	9.9

Cuadro 3. Propiedades físicas y químicas de la Anfetamina y sus derivados. ^{14,15,16,17}¹⁴ Cabrera Br, Mencias Re, Cabrera FJ. Toxicología de los psicofármacos Ed. Mosby/ Doyma libros, 1994. p. 251.¹⁵ Index Merck and Encyclopedie of chemicals drug an biologicals. Twelfth edition. Published¹⁶ Clarke EGC. Isolation an Identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. 1986. p. 349, 350, 584, 585, 766, 767.¹⁷ Clarke EGC. Isolation an Identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. 1974. p. 140, 141, 192, 193.



Las anfetaminas son utilizadas para:

- Sentirse con mayor energía y alerta.
- Produce pérdida del apetito (anorexia) por lo que algunos médicos las prescriben para ayudara los pacientes a perder exceso de peso.
- Produce estados de euforia y paranoia.⁴

Como cualquier otra droga puede producir dependencia física y psicológica.⁴

3.1.2 Acciones farmacológicas

La anfetamina corresponde químicamente a la forma racémica beta-fenilisopropilamina, que tiene acción estimulantes sobre el SNC, y acciones periféricas tipo alfa y beta como el resto de las drogas simpaticomiméticas de acción indirecta. Las formas dextro son más activas sobre el SNC, mientras que las levo poseen más efectos periféricos. A diferencia de la noradrenalina, es efectiva por vía oral y sus efectos duran varias horas.

Las anfetaminas presentan una buena absorción a través de las membranas biológicas, ya que en su molécula no tienen el grupo catecol y las hace menos hidrosolubles. Atraviesan la barrera hematoencefálica y placentaria. No son metabolizadas por las monoaminoxidasas (MAO) ni por las catecol-o-metil transferasas (COMT), aumentando de esta manera la duración de sus efectos en el organismo. Se eliminan por la orina entre un 15-50% en forma libre, de ahí que a veces los drogadictos ingieran la propia orina.¹

Dado que pertenecen al grupo de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, facilitan la liberación de neurotransmisores (noradrenalina y dopamina fundamentalmente) de sus depósitos intraneuronales. De hecho, las anfetaminas no producen efectos, si previamente se destruyen las terminales nerviosas o se vacían los depósitos. Las acciones periféricas de las anfetaminas parecen ser debidas a la liberación de noradrenalina y adrenalina, mientras que las centrales se encuentran directamente relacionadas con la liberación de dopamina.

Las anfetaminas presentan el fenómeno conocido como taquifilaxia (tolerancia aguda), que consiste en que la administración continua de dosis produce cada vez respuestas menores, que incluso puede llegar a que no exista respuesta si la administración es muy continua. Tras un intervalo prolongado en el cual no se administren anfetaminas se puede recuperar nuevamente la respuesta. La explicación de este fenómeno se halla en su propio mecanismo de acción; si las administraciones son continuas y próximas unas a otras se producirá un progresivo vaciamiento de los neurotransmisores adrenérgicos y dopaminérgicos, que pueden llegar al vaciamiento completo.¹

En el cuadro 4 se presenta la farmacocinética de las anfetaminas.

⁴ Colado MI, Fernández PL. MDMA (éxtasis): Farmacología y toxicología. En BobesJ, eds. Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. España; Ediciones en Neurociencias; 1990.

¹ Lorenzo P, Laredo JM. Drogodependencias Ed. Médica Panamericana; Madrid 1998.



FARMACOCINÉTICA COMPARADA DE LA ANFETAMINA Y SUS DERIVADOS							
SUSTANCIA ADMINISTRADA POR VIA ORAL	CARACTERÍSTICAS LIPOSOLUBLES	METABOLISMO HEPÁTICO POR LA VIA DEL CITOCROMO P450 Y OTRAS ISOENZIMAS QUE PRODUCEN LOS METABOLITOS		CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA MAXIMA	T ½ (HORAS)	DURACIÓN DEL EFECTO	ELIMINACIÓN EN ORINA DE FORMA INALTERADA
ANFETAMINA	Atraviesa barrera hematoencefálica y placenta	p-hidroxiefedrina Ac. Benzoico	0.4% 23%	2 horas como máximo	6 - 12	Desde 30 a 45 minutos hasta 4 a 6 horas	15 – 20%
METANFETAMINA	Atraviesa barrera hematoencefálica y placenta	p-hidroxiefedrina hidroxiefedrina anfetamina	15% 7%	2 horas	10 – 15	Desde 30 a 45 minutos hasta 4 a 6 horas	40 – 45%
MDMA	Atraviesa barrera hematoencefálica y placenta	Metilendioxfanfetamina (MDA) Dihidroxi metanfetamina (HHMA) 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA) 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA)	5-10% 60-70%	1 – 2 horas	9	Desde 30 a 45 minutos Hasta 4 a 6 horas	20 – 50%

Cuadro 4. Características farmacocinéticas de la anfetamina y sus derivados ^{7,14,24,42,43,44}

⁷ Rreixa F, Soler PA. Toxicomanias, Un enfoque multidisciplinario. Barcelona 1981.

¹⁴ Cabrera BR, Mencias RE, Cabrera FJ. Toxicología de los psicofármacos. Editorial Mosby / Doyma libros. 1994. p. 251.

²⁴ Magí F, Pere NR, De la Torre R, y cols. Condiciones adictivas. En: Farmacología Clínica de la 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis). Sumario – Martes 27 de noviembre 2001. 1 (1). Unidad de farmacología. Instituto Municipal de Investigación Médica (IMAS – IMIM). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

⁴² Korenman SG, Barchas JD. Biological basis of substance abuse. Oxford University Press. New York. 1993. p. 299-307.

⁴³ Berger PA, Ciaranello RD. Psychopharmacology from theory and practice. New York. 1977. p. 334-39.

⁴⁴ Bueno JA, Sabanes F, Salvador L. Psicofarmacología clínica. Salvat editores. España. 1985. p. 291-95.



Las acciones farmacológicas de la anfetamina se pueden agrupar fundamentalmente en: aquellas que se desprenden de su acción en las uniones neuroefectoras del simpático y las que son consecuencia de su acción a nivel de sistema nervioso central, mientras que las formas *l* son más activas a nivel periférico.

Aparato cardiovascular: La anfetamina produce vasoconstricción periférica, y como resultado de ello, un aumento de la presión arterial tanto sistólica como diastólica. Aumenta la frecuencia cardiaca por acción betaadrenérgica. El isómero levógiro es más potente que el dextrógiro. A dosis elevadas produce arritmias.

Músculo liso ocular: La anfetamina por acción alfaadrenérgica contrae el músculo radial del iris, dando lugar a una midriasis y a un aumento de la presión intraocular. La vasoconstricción se opone al aumento de la presión intraocular puesto que disminuye su producción.

Músculo liso del aparato digestivo: La administración de anfetamina produce una disminución del tono y del peristaltismo de la musculatura gastrointestinal, disminuyendo, por otra parte, las secreciones.

Músculo liso bronquial: Relaja la musculatura lisa bronquial, puesto que posee una ligera acción beta adrenérgica, pero el efecto no es notable.

Músculo liso vesical: La anfetamina contrae el esfínter de la vejiga, dificultando de esta manera la micción. De ahí que se haya utilizado para tratar la enuresis e incontinencia. Pueden aparecer dolor y dificultad en la micción tras la ingesta de anfetaminas.¹

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



3.1.3 Farmacocinética

Aunque las grandes dosis de anfetaminas aumentan marcadamente el consumo de oxígeno en los animales, las dosis terapéuticas convencionales no provocan cambios o producen un ligero aumento del metabolismo por su acción beta adrenérgica.

Acciones centrales: Produce una estimulación intensa del sistema nervioso central. Se cree que es debido a la estimulación cortical y posiblemente a la estimulación del sistema activador reticular. El d-isómero es tres o cuatro veces más potente que el l-isómero para provocar efectos excitatorios en el SNC.

Los efectos psíquicos de las anfetaminas dependen de la dosis y del estado mental y personalidad del individuo. La administración oral de 10 a 30 mg de anfetamina origina en el individuo una sensación de bienestar, confianza, autosatisfacción, autoestima y una disposición de ánimo elevada.

- *Aumento de la actividad psíquica.* Aumenta la capacidad del individuo de concentrarse en tareas concretas. Mejora el rendimiento de sujetos que se encuentran en condiciones desfavorables, dado que se suprime la sensación de fatiga.
- *Aparición de conducta estereotipada.* Caracterizada fundamentalmente por la existencia de movimientos repetitivos que al parecer guarda relación estrecha con la liberación de dopamina.
- *Euforia.* En el hombre aumenta la atención, las ganas de hacer algo y lo hace más comunicativo. Esta acción depende de la respuesta individual.
- *Disminución de la sensación de fatiga.* El hecho de que la sensación de fatiga esté disminuida, no quiere decir que ésta no se presente, con el consiguiente riesgo para el individuo que ha ingerido anfetamina, que no sabe dosificar su esfuerzo y puede terminar en un agotamiento agudo con serias consecuencias para el organismo.
- *Aumento del umbral de sueño.* La anfetamina retrasa la aparición del sueño, pero no puede evitarse indefinidamente. Al suspender el fármaco tras consumos continuos, aparece como fenómeno de rebote, un sueño más profundo y el patrón de sueño puede tardar varios meses en volver a ser normal.
- *Acción analéptica.* Se comporta como analéptico y antagoniza las acciones depresoras del sistema nerviosos central de fármacos como los barbitúricos. Estimula la respiración incrementando la amplitud y la frecuencia de los movimientos respiratorios.



- *Disminución del apetito.* Por su acción depresora del apetito, se utiliza en el tratamiento de la obesidad. Actúa sobre el núcleo lateral del hipotálamo, disminuyendo la sensación del apetito. No obstante, aparece rápidamente tolerancia al fármaco, siendo necesario aumentar la dosis para producir el mismo efecto, con el riesgo de habituación que ello genera. El efecto de la anfetamina es insuficiente para disminuir el peso de modo continuo si no hay una disminución en la ingesta de alimento.¹

La mayoría de los efectos a nivel de sistema nervioso central (anorexígeno, aumento de la atención y estimulación motora), están mediados por un aumento en la liberación de noradrenalina. Sin embargo, en los efectos que se observan cuando las dosis son mayores (conductas estereotipadas, estimulación motora, alteraciones de la percepción y otros cuadros psicóticos) se han implicado mecanismos de aumento de liberación de dopamina y de serotonina.



Fig 2. Tabletas de anfetaminas

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



3.1.4 Características Toxicológicas

Los efectos tóxicos de la anfetamina se deben a la exacerbación de los efectos farmacológicos, y por lo general, son producidos por una dosis excesiva.

Aparecen una serie de efectos centrales caracterizados por inquietud, temblor, hiperactividad, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre y euforia en algunas ocasiones. Tras consumos continuos y de grandes dosis de anfetaminas pueden aparecer los siguientes síntomas: confusión, agresividad, cambios en la libido, ansiedad, delirio, alucinaciones paranoides, estados de pánico e intentos de suicidio u homicidio. Fatiga, depresión y una somnolencia profunda aparecen tras la estimulación central.¹

Entre los efectos tóxicos más importantes como resultado de sus efectos periféricos se encuentran: manifestaciones cardiovasculares como cefaleas, rubor, hipertensión, arritmias cardiacas, cuadros de angina y colapso circulatorio; alteraciones en el aparato digestivo con anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales. El cuadro puede terminar con convulsiones, coma y hemorragias cerebrales.

Es difícil determinar la dosis tóxica de anfetamina que produce dichos efectos, ya que existe gran tolerancia. Es raro que aparezcan con menos de 15 mg, aunque existen casos publicados tras la ingesta de 2 mg. Grandes dosis pueden ser toleradas después de consumos crónicos, de hecho, dosis de 400 – 500 mg pueden no ser mortales.

Las anfetaminas producen con cierta frecuencia repercusiones orgánicas graves. El estímulo alfaadrenérgico produce vasoconstricción e hipertensión arterial, y el beta adrenérgico, taquiarritmias.

Las repercusiones sobre el SNC son las más graves. Las convulsiones pueden aparecer como consecuencia directa del efecto estimulante de las anfetaminas sobre el SCN. Contribuyen a agravar la hipertermia y la lesión muscular. La hiperactividad muscular, junto con la diaforesis y la falta de ingesta de líquidos que suele acompañar al consumo de anfetaminas, especialmente si es continuo y mantenido durante varios días, puede producir un trastorno hidroelectrolítico importante, con deshidratación, hemoconcentración, hipo o hiperpotasemia y acidosis metabólica.¹

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.

3.1.5 Origen y síntesis

En los productos que contienen anfetamina y que proceden de la fabricación lícita, esta droga se encuentra en forma de sal de sulfato o fosfato y es comercializada en forma de tabletas, cápsulas, jarabes o elixires.⁴

El sulfato de anfetamina ilícito varía de color; puede presentarse como polvo blanco, rosa, amarillo o pardo, dependiendo del tipo y cantidad de impurezas y adulterantes. Frecuentemente se presenta húmedo, con olor desagradable característico, lo cual es producido por la presencia de residuos de disolventes.¹⁸

Los derivados de la anfetamina se presentan como isómeros puros, o se presentan como mezcla racémica, siendo un isómero potente la forma dextro, y mucho más la forma levo. A fines de los ochentas la mezcla d,l –anfetamina se utilizó para el tratamiento de la narcolepsia e hiperquinesia.¹⁸

Existen doce moléculas de derivados de la anfetamina con actividad biológica o productos de sustitución, los cuales responden a la siguiente fórmula:²³

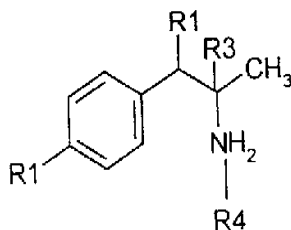


Fig. 3 Fórmula estructural de anfetaminas y derivados.

Donde R1, R2, R3 y R4 = Sitios susceptibles para ser sustituidos por grupos funcionales.

⁴ Colado MI, Fernández PL. MDMA (éxtasis): Farmacología y toxicología. En: Bobes J, eds. Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. España; Ediciones en Neurociencias; 1990.

¹⁸ <http://www.streetdrugs.org>

²³ Salles J, Dierssen M. Neurobiología del abuso de anfetaminas y sustancias derivadas. En: Meana JJ, Barturen F. Psicoestimulantes, cocaína, anfetaminas y xantinas. Instituto Dusto de Drogodependencias. Universidad de Deusto Bilbao. 1993. p. 47-85.



La síntesis de Anfetaminas se lleva a cabo por medio de la siguiente reacción denominada **Reacción de Leukart**.

SÍNTESIS DE ANFETAMINAS

REACCIÓN DE LEUKART

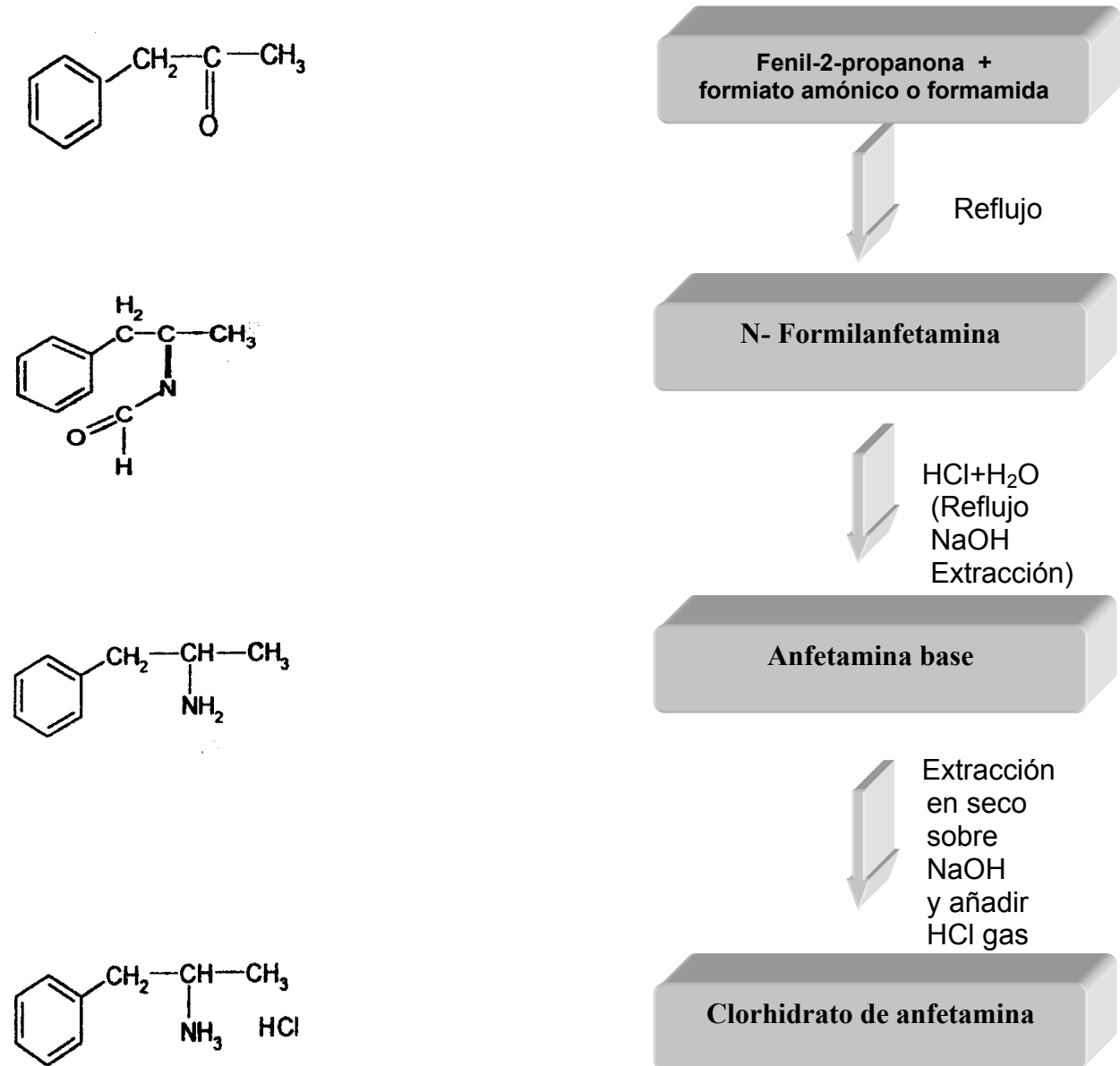


Fig. 4 Diagrama de flujo de la Síntesis de Leukart



Existen diversos métodos para sintetizar anfetamina de forma ilícita, siendo la reacción de Leukart la más utilizada ya que la síntesis es rápida, sencilla y de buen rendimiento. La reacción consta de tres etapas básicas:

- **Formilación:** En el caso de la anfetamina, la condensación de fenil – propanona (P-2-P, bencilmetilcetona o BMK) con formamida, a veces en presencia de ácido fórmico o mediante el empleo de formiato amónico, da lugar a varios productos de reacción secundaria.

- **Hidrólisis:** En esta fase se emplea ácido sulfúrico para hidrolizar el intermedio de N-formilanfetamina.

- **Purificación:** Comprende la destilación en corriente de vapor de agua o la extracción de anfetamina base con éter y precipitación como sulfato, seguido de un lavado con uno o más disolventes orgánicos y/o recristalización de sulfato de anfetamina.

Este método se puede utilizar para sintetizar metanfetamina, sustituyendo Metil-N-Formamida por el Formiato Amónico o la formamida.

3.2. METANFETAMINA

3.2.1. Propiedades físicas y químicas

Es un análogo de la anfetamina (d-N-metilanfetamina) con elevado potencial de abuso. Recibe los nombres populares de *speed*, *crank*, *meth* y otros.

Es un líquido claro, incoloro y lentamente volátil. Miscible con metanol, cloroformo y éter, escasamente soluble en agua.¹⁵

El cuadro 3 resume las propiedades físicas y químicas de la metanfetamina.

La versión de la calle de la metanfetamina (meth) se fabrica de forma ilegal en laboratorios subterráneos. Se conoce como “velocidad” o “cristal” cuando se ingiere o se huele; como “manivela” cuando se inyecta y como “hielo” cuando se fuma. Todas las formas son extremadamente peligrosas e inducen efectos duraderos, debilitantes.²⁰

¹⁵ Index Merck and Encyclopedie of chemicals drugs and biologicals. Twelfth edition. Published by Merck Research. 1996. p.98, 611, 981, 982, 1017.

²⁰ <http://www.health.org/goupubs/clanlab>.



3.2.2 Acciones farmacológicas

Al igual que la anfetamina, se utiliza para producir en una persona la pérdida de apetito, por lo que su uso es restringido y en ocasiones también es aceptado por algunos médicos. La metanfetamina también produce euforia y paranoia de 12 a 24 horas, periodo durante el cual el usuario no puede dormir ni tiene hambre.²⁰

3.2.3 Farmacocinética

Los efectos estimulantes son análogos a los producidos por la dextranfetamina, aunque su paso al SNC a través de la barrera hematoencefálica es más rápido por su mayor liposolubilidad, motivo por el cual su duración de acción es más prolongada. Los mecanismos de acción de la metanfetamina incluyen: acciones simpaticomiméticas indirectas y alteraciones de vías dopaminérgicas y serotoninérgicas, y sus sistemas enzimáticos como causa de neurotoxicidad.

La variante fumada de la metanfetamina “cristal” o “ice”, por su gran liposolubilidad, se difunde al cerebro con extraordinaria rapidez, ocasionando sensaciones de euforia e intensa energía, instauración de una rápida dependencia psicológica, con cuadros alucinatorios y estados paranoides.¹

El metabolismo de la metanfetamina es lento, muy semejante al de la cocaína, y requiere de aproximadamente dos días para eliminar una sola dosis.²⁰

3.2.4 Características toxicológicas

Los efectos secundarios del uso de la metanfetamina incluyen la irritabilidad, nerviosismo, insomnio, náuseas, sequedad en la boca, transpiración, palpitaciones e hipertensión. Dosis excesivas pueden producir la confusión mental, ansiedad severa y paranoia.

Debido a la elaboración clandestina de esta sustancia, puede manifestarse una toxicidad añadida originada por los productos intermedios utilizados en los procesos de síntesis, como el ácido fenilacético o el acetato de plomo. En el caso de este último compuesto se puede presentar un cuadro de saturnismo (dolor abdominal, anemia, convulsiones, encefalopatía, mialgias, neuropatía motora, hepatitis tóxica e insuficiencia renal).

El uso crónico de esta droga puede conducir a la dependencia e incluso a la muerte.²⁰

²⁰ <http://www.health.org/goupubs/clanlab>.

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



3.2.5 Origen y síntesis

Dado que las diferentes formas de síntesis de metanfetamina incluye el uso de compuestos orgánicos volátiles, explosivos, ácidos, bases, solventes, metales y sales, se puede crear un ambiente propicio para explosiones, incendios por químicos y desprendimiento de gases tóxicos. También se produce lodo y basura líquida de alto potencial contaminante tanto de aire como de agua subterránea o suelo en donde éstos se depositan. Se calcula que por cada libra de meth fabricada, se producen de 5 a 7 kilogramos de residuos peligrosos.⁴

La base libre de anfetamina y metanfetamina son líquidos no muy estables. Es por ello que, en la actualidad es más frecuente encontrarlos en forma de polvos, como sulfato o fosfato de anfetamina, o bien como el clorhidrato de metanfetamina.

En algunos países se dispone de soluciones acuosas de clorhidrato de metanfetamina, que se denomina comúnmente “*gold fish*”, se usan tabletas de fabricación ilícita. Mientras que en Europa es fácil de obtener la anfetamina de fabricación ilícita, en Norteamérica y Japón la metanfetamina goza de una mayor aceptación.¹⁸

La falta de control de calidad y la variabilidad de la actividad son características de las muestras de anfetamina y metanfetamina ilícitas. Es frecuente que contengan subproductos e intermediarios resultantes de materias primas impuras, reacciones incompletas y de una insuficiente purificación de los intermediarios y del producto sintético final. Tales subproductos intermedios pueden proporcionar valiosa información sobre el método de fabricación ilícito. Conocer las impurezas es importante por varias razones, ya que hace posible conocer su peligro potencial y proporcionar el tratamiento necesario. La presencia o ausencia de impurezas específicas permite determinar el método de síntesis empleado y averiguar si las muestras son de un origen común y/o de fabricación lícita o ilícita.¹⁸

El tipo y cantidad de impurezas, por lo tanto dependen del método de síntesis, proporción, fuente de materias primas, tiempo de reacción, temperatura, condiciones de hidrólisis de los intermedios y de los procedimientos de purificación empleados. La mayoría de las impurezas son de naturaleza débilmente básica o neutra, y suelen estar presentes en el producto acabado a niveles inferiores al 2 o 3%.¹⁸

La metanfetamina como clorhidrato, está disponible en forma de tableta y como solución estéril para su inyección de manera lícita. El clorhidrato de metanfetamina suele encontrarse en forma de terrones o gomosa. Puede ser de color blanco, pardo o violeta, lo cual depende, también de la presencia de impurezas.¹⁸

⁴ Colado MI, Fernández PL. MDMA (éxtasis): Farmacología y toxicología. En: Bobes J, eds. Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. España; Ediciones en Neurociencias; 1990.

¹⁸ Jerrard DA. Designer drugs... a current perspective. J. Emerg. Med. 1990. 8 (6): 733-741.



En la figura 5 se muestra la síntesis de la metanfetamina y en la figura 6 la síntesis de un precursor para llegar a su obtención.

Síntesis A para Metanfetamina

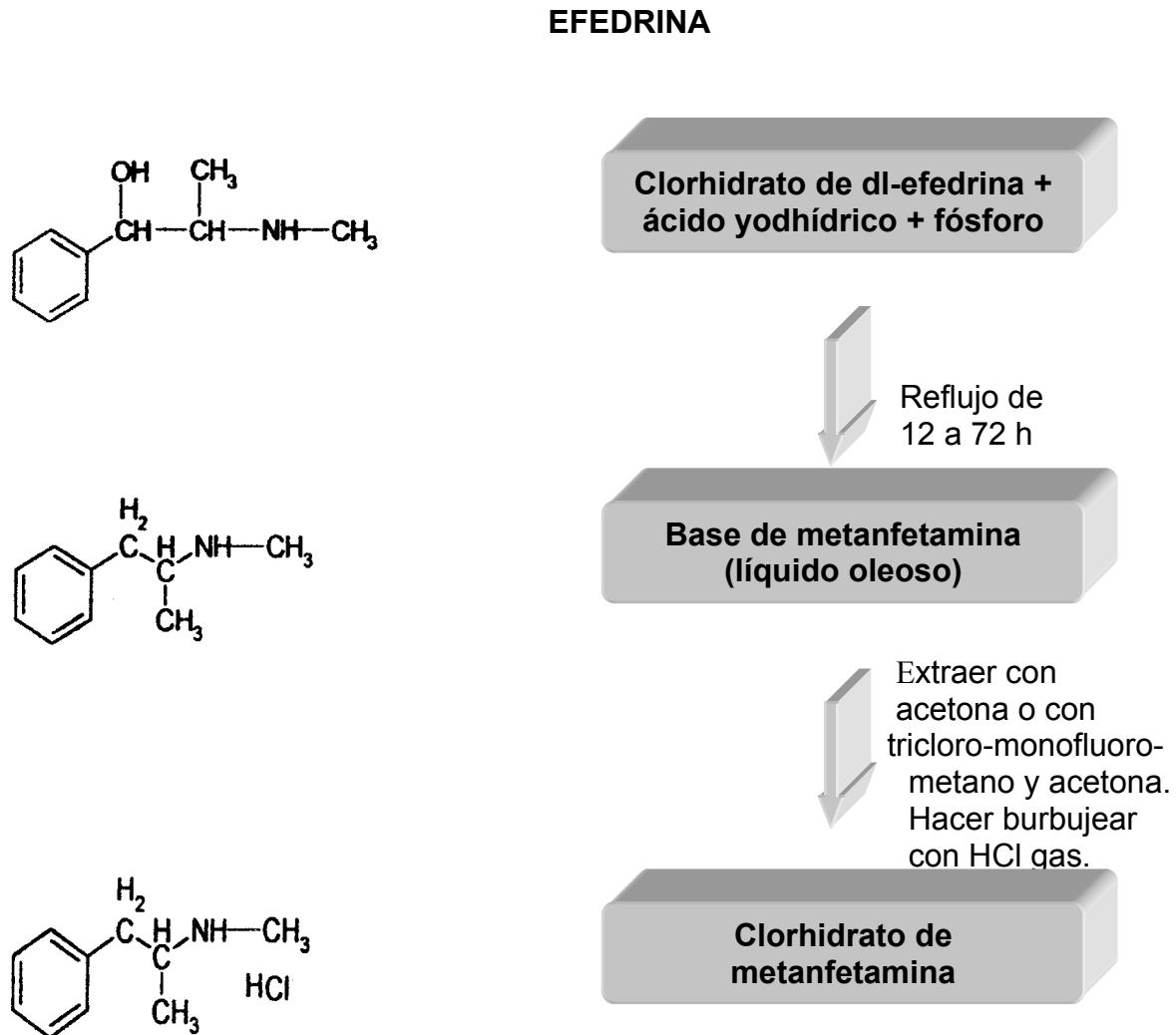


Fig. 5 Síntesis de metanfetamina a partir de efedrina.

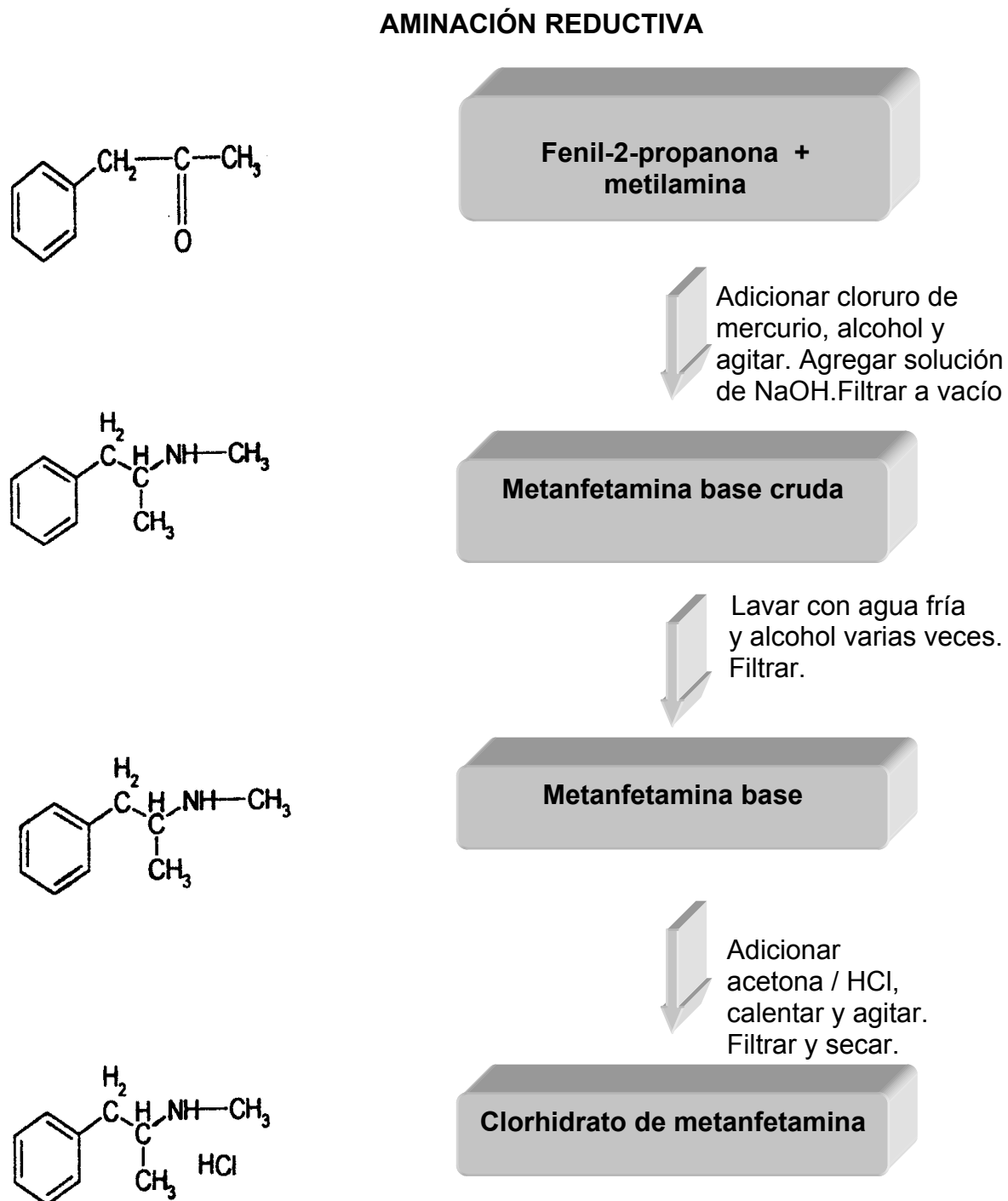
**Síntesis B para Metanfetamina**

Fig. 6 Síntesis de Metanfetamina a partir de fenil-2-propanona



El método de aminación reductiva, se utiliza en algunos países para preparar anfetamina. Hasta la fecha solo se han comunicado aminaciones a baja presión y a baja temperatura. Los agentes reductores utilizados son: polvo de aluminio con HgCl_2 , platino y zinc niquelado.

La metanfetamina también puede prepararse por este procedimiento mediante el empleo de la metilamina.

Las principales impurezas son las bases de Schiff, una de ellas formada, según parece por la condensación del P-2-P (fenil-2-propanona) y anfetamina.

Así pues, no son impurezas específicas del método utilizado, sino que podrían producirse en cualquier procedimiento sintético en el que se utilice P-2-P. Las impurezas inorgánicas debidas al empleo de determinados catalizadores pueden servir como marcadores.

Todos los métodos clandestinos emplean la formación del enlace C – N y producen en forma no estereoespecífica una mezcla racémica de dl-anfetamina o dl-metanfetamina.

A causa de la fiscalización de que es objeto el movimiento lícito de P-2-P, la efedrina y la seudofedrina se han convertido en materias primas muy utilizadas para la síntesis ilícita de metanfetamina. Su reducción con yoduro de hidrógeno y fósforo rojo, o mediante hidrógeno y Pd/BaSO_4 , directamente o utilizando el intermedio clorefedrina (o clorpseudofedrina) formando con cloruro de tionilo da un buen rendimiento de metanfetamina. En las reacciones llevadas a cabo por estos procedimientos se han detectado impurezas tales como P-2-P, yodo, clorefedrina, efedrina e inorgánicas tales como Pd y Ba. Si se utiliza en la reacción (1R, 2S)-efedrina ópticamente activa (conocida también como l- o (-) efedrina), fácilmente obtenible en algunos países, se obtiene d-metanfetamina. Esto se debe a que la estereoquímica del carbono C-2 no se ve afectada durante la secuencia de reacción de la deshidrohalogenación y conserva en la metanfetamina la actividad óptica de este carbono. La confirmación de la actividad óptica en el producto acabado, junto con la presencia de l-efedrina como impureza, es una prueba convincente de este procedimiento de reacción. En forma análoga, puede formarse anfetamina a partir de fenilpropanolamina.

La pureza de la droga no adulterada puede variar del 90 al 99%. Para efectos de tráfico, suele adulterarse o reducirse hasta un 40% o menos con un carbohidrato (glucosa, lactosa, sucrosa, manitol), sulfato de magnesio, glutamato sódico, cafeína, efedrina, procaína, antipirina o fenazona.



3.3 Metilendioxianfetamina (MDA) y Metilendioximetanfetamina (MDMA)

3.3.1 Propiedades físicas y químicas

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) es una base sintética derivada de la feniletilamina y relacionada estructuralmente con la anfetamina (estimulante psicomotor) y la mescalina (alucinógeno), por lo que comparte propiedades de ambos compuestos estimulando el SNC y produciendo efectos alucinógenos.²¹

Fue sintetizada en 1912 en los laboratorios Merck de Alemania de manera casual, como subproducto de síntesis del fármaco “Hidistranín” con propiedades vasoconstrictoras. Dicho fármaco, cuya síntesis completa fue patentada en 1914, no llegó a ser comercializado.^{22, 23}

En los años setenta la MDMA se usó apoyando a la psicoterapia en Norteamérica.²³ Sin embargo nunca fue evaluado en animales de laboratorio o en humanos ya que no se encuentra registrado en los archivos de Merck.

Fue hasta los años 50 que se realizan estudios toxicológicos en animales en la Universidad de Michigan dentro de un proyecto de investigación militar.²²

Además de ser un psicoestimulante, producía sensación de acercamiento hacia los demás, mayor deseo de contacto con las otras personas, mayor empatía, mayor facilidad de intimación. Tales efectos se denominaron “entactógenos”.²⁴

A principios de los años ochenta, estas propiedades empatógenas fueron utilizadas durante las sesiones de psicoterapia.²⁴

Sin embargo, a pesar de los resultados beneficiosos conseguidos por muchos pacientes tratados con MDMA, en el año de 1985, la Drug Enforcement Agency (DEA), la incluyó en la lista I de las sustancias controladas, haciéndose oficial para el año de 1986 en España, y al año siguiente, en varios países europeos, se consideró como droga ilegal.²²

En la actualidad, la MDMA se ha convertido en una de las sustancias más frecuentemente utilizada, en ciertos sectores de la población.²³, se le conoce como éxtasis entre otros nombres.

²¹ <http://www.stopdrugs.org/recognizinglabs.html>

²² Arvo NET: Cenarruzabeitia E. Extasis: una droga para una época, algunos aspectos de toxicidad. <http://www.arvo.net/includes/documento.php?idDoc=5523&dsec=807>

²³ Salles J. Dierssen M. Neurobiología del abuso de anfetaminas y sustancias derivadas. En: Meana JJ, Barturen F. Psicoestimulantes, cocaína, anfetaminas y xantinas. Instituto Dusto de Drogodependencias. Universidad de Deusto Bilbao. 1993. p. 47-85.

²⁴ Magí F, Pere NR. De la Torre R. y cols. Condiciones adictivas. En: Farmacología Clínica de la 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis). Sumario – Martes 27 de noviembre 2001. 1 (1). Unidad de farmacología. Instituto Municipal de Investigación Médica (IMAS – IMIM). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.



Existe una gran variedad de presentaciones del éxtasis, entre los que se encuentran los siguientes: Fish, Sex, Mitsubishi, diamante, ocho y medio, Nike, Ninja Star, Afrodita, Ámsterdam, Arrow, Octagonal, Rolex, Mariposa, Panda, Shooter, Roll Roice, Smile, Camel, Crown, Delfín, E, Euro, Fuego, Ferrari, Sunshine, Fox, Triángulo, Corazón, Ellas, Paloma, entre otros.²⁵

Estas pastillas son consumidas en fiestas o en compañía de amigos, permitiendo suprimir el cansancio como droga de baile.

El contenido de éstas, es variable: más del 50% contiene MDMA, un 30% contiene otros análogos como la Metilendioxietanfetamina (MDE) o Metilendioxianfetamina (MDA) y el resto otros psicoestimulantes (anfetamina o cafeína) o sustancias sin efectos psicoactivos.

El contenido medio de MDMA de una pastilla es de 80 mg con un rango entre 16 y 150 mg, produciendo efectos tóxicos a partir de los 100 mg. En ocasiones, las pastillas pueden contener anfetaminas alucinógenas o derivados con la mayor peligrosidad.

La creciente difusión de su uso se explica por el bajo precio de esta droga, en comparación con otras drogas como la cocaína.¹

La MDMA también se presenta en forma de polvo cristalino. Se ingiere en sus diferentes formas por vía oral y ocasionalmente inhalada. Se toma con el estómago vacío para aumentar su absorción.

3.3.2 Acciones farmacológicas

Los primeros estudios farmacológicos acerca de los efectos de la MDMA sobre el SNC y la conducta animal fueron descritos en un estudio general sobre toxicidad llevado a cabo en la Universidad de Michigan en 1953. En este estudio llevado a cabo en perros y monos se observó que la inyección intravenosa de MDMA producía convulsiones, rigidez y temblor, y actitudes grotescas de los animales con un comportamiento interpretado como análogo al de las alucinaciones así como un conjunto de signos característicos de la estimulación simpática: midriasis, piloerección, hipertermia y aumento de la frecuencia cardíaca.

Las acciones farmacológicas de la MDMA en humanos se fueron conociendo en la mayoría de los casos por los datos observados en los consumidores de la droga con fines recreativos.

²⁵ Laboratorios América: Arroyave HC. Extasis. <http://www.laboratoriosamerica.com.co/web/congreso2001/html>

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



3.3.3 Farmacocinética

La MDMA se absorbe muy bien por todas las vías de administración, si bien su eficacia farmacológica parece ser mayor cuando se administra por vía parenteral, según las investigaciones llevadas a cabo en distintas especies animales. Atraviesa bien las barreras orgánicas por su liposolubilidad y especialmente la barrera hematoencefálica; de ahí sus manifiestos efectos sobre el SNC.

El metabolismo de la MDMA ha sido estudiado ampliamente *in vivo* e *in vitro* en varias especies animales, siendo de particular interés por la posible implicación de algunos de sus metabolitos en sus acciones farmacológicas y tóxicas.

La enzima responsable de desmetilar la MDMA para formar el metabolito 3,4-dihidroxi metanfetamina (DHMA), es la CYP2D6. Esta enzima, presente en el hígado y cerebro de muchas especies animales y de la especie humana es una isoenzima genéticamente polimorfa de la familia citocromo P-450. Algunas etnias como los caucasianos (5–10%) carecen de esta enzima, como consecuencia hereditaria de mutaciones genéticas autosómicas recesivas. Los individuos pertenecientes a esta población metabolizan más lentamente la MDMA, lo que podría condicionar en ellos la toxicidad de la droga en fase aguda.¹

La excreción urinaria depende del pH urinario. La vida media de eliminación es de 10 horas que se prolonga de 2 a 3 veces cuando el pH urinario está por encima de 7.5.¹¹

3.3.4 Características toxicológicas

Los efectos tóxicos agudos más relevantes relacionados con el consumo de MDMA, aunque de intensidad variable, según la dosis son: hipertensión arterial, arritmias cardíacas, asistolias, colapso cardiovascular, coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, cuadros de espasmos musculares, convulsiones, así como manifestaciones de hepatotoxicidad e hipertermia. El éxtasis se ha visto involucrado en varios casos de hepatitis crónica de gravedad variable y de mecanismo probablemente idiosincrático, relacionado con el efecto de algún metabolito generado en el hígado no identificado.

La hipertermia puede verse agravada por el ambiente caldeado de las discotecas (raves), donde se consumen las pastillas de éxtasis; a este ambiente se suma la hiperactividad de los consumidores, que bajo los efectos de la psicoestimulación bailan y se agitan durante horas reponiendo la pérdida de líquido sólo a base de agua. En estas condiciones puede desencadenarse un cuadro de “golpe de calor”, que requiere tratamiento urgente. Dosis elevadas pueden precipitar la muerte por fibrilación ventricular o hemorragias intracraneales.

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.

¹¹ Ellenhorn M. Baroloux D. Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Nueva York. 1988.



Estos cuadros tóxicos pueden ir acompañados de alteraciones analíticas tales como: leucocitosis, hiperglucemia, elevación de la creatin fosfoquinasa (CPK), alteraciones iónicas, aumento del nitrógeno ureico en sangre y otras alteraciones metabólicas.

Además de la toxicidad intrínseca de la MDMA hay que tener en cuenta una toxicidad adicional: la de las sustancias añadidas para adulterar la droga, en muchos casos muy tóxicas y que contaminan su pureza química, sin olvidar que en la síntesis clandestina de las drogas de diseño se utilizan muchos precursores no controlados que son, en algunos casos, más tóxicos que la propia droga.

Entre los trastornos psiquiátricos asociados con más frecuencia al consumo de MDMA están los siguientes: Psicosis paranoide, depresión, crisis de angustia (ataques de pánico), Flashbacks / alucinaciones. Otros trastornos de este tipo son: alteraciones de la función cognitiva, cuadros confusionales con desorientación, convulsiones y náuseas.

3.3.5 Neurotoxicidad de la serotonina: La capacidad de MDMA para aumentar la concentración de serotonina en la sinapsis probablemente explique su capacidad de mejorar el carácter. Sin embargo, a dosis más altas la secreción masiva de la serotonina no solamente da origen a síntomas psicopáticos agudos, como ya ha sido descrito, sino que también ocasiona daño químico a las células que lo liberaron. Este daño se ha demostrado claramente en experimentos realizados con MDMA y drogas relacionadas, en animales.

Estudios químicos y microscópicos han mostrado reducción del contenido de serotonina en el cerebro, disminución del número de neuronas que contienen serotonina y disminución de los transportadores moleculares de serotonina, degeneración de axones terminales serotoninérgicos, y de terminales axonales en el cerebro de animales tratados con MDMA. A pesar de que existen teorías discordantes con relación al mecanismo de neurotoxicidad, está clara la excesiva actividad metabólica, con liberación de neurotransmisores en neuronas serotoninérgicas y probablemente dopaminérgicas.

Los niveles de metabolitos de serotonina en el líquido cefalorraquídeo dan idea de la cantidad liberada durante la actividad neuronal cerebral.

La espectroscopia por resonancia magnética de protones (proton magnetic resonance spectroscopy) puede dar una estimación del número de neuronas intactas en diferentes partes del cerebro.

Se ha demostrado que el encéfalo de los usuarios de MDMA a largo plazo, cuando se examinaron ya libres de droga, mostraron niveles irregularmente bajos de serotonina y sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), así como un reducido número de transportadores moleculares de serotonina, y un patrón alterado del metabolismo de la glucosa y del fluido sanguíneo en algunas porciones del encéfalo.¹

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias. Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



Durante la acción aguda de MDMA, estudios de tomografía computarizada por emisión de protones libres (SPECT), muestra una desregulación de los receptores de serotonina (una respuesta de adaptación a la disminución en la liberación de serotonina) en la corteza cerebral¹ pero en usuarios crónicos de la droga hay sobre regulación de los receptores (una respuesta adaptable a la disminución en la liberación de la serotonina).

Estudios electroencefalográficos muestran una disminución en la simetría encefálica y número de circonvoluciones en usuarios de MDMA, parecido a los cambios vistos en el envejecimiento y la demencia senil, y cambios en la respuesta auditiva vista sólo en usuarios de MDMA y no vistos en los fumadores de marihuana y consumidores de otras muchas drogas.¹



Fig. 7 Diferentes presentaciones de tabletas de MDMA

3.3.6 Metilendioxfanfetamina (MDA)

Sintetizada en 1910, fue estudiada farmacológicamente en 1939 con algunos intentos de introducirla en terapéutica para suprimir el apetito y también como antitusígena y antidepresiva, pero ello no fructificó.

Conocida como “píldora del amor” (love drug) y perteneciente también a las llamadas, quizá impropiaamente anfetaminas alucinógenas, fue en su momento una de las drogas más consumidas. Dosis bajas (30-40 mg) producen una leve intoxicación con sensación de empatía y de euforia, sin ocasionar estados alucinatorios. Sin embargo, con dosis más elevadas se han descrito casos de intensa estimulación del SNC, con cuadros de agitación, delirio y alucinaciones, acompañadas de convulsiones, hipertermia, crisis hipertensivas, taquicardia, coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis y paro cardíaco.

La MDA es, a su vez, uno de los metabolitos de la MDMA y responsable parcial de la neurotoxicidad de ésta.

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



Es importante señalar que en los procesos de elaboración clandestina de este compuesto se utilizan algunos precursores, como la metilendioxi-bencilacetona que puede derivar a la síntesis de análogos de MDA de toxicidad superior a ésta.¹

Las investigaciones sobre los mecanismos de la toxicidad de la MDA han estado muy ligadas a las de la MDMA: ambas son sustancias que producen neurotoxicidad serotoninérgica. Pero estudios experimentales de discriminación efectuados en diversas especies animales han demostrado la existencia de diferencias específicas entre ambas. En animales entrenados para discriminar entre efectos estimulantes y efectos alucinógenos, la MDMA se comporta más como una sustancia de tipo anfetamínico, mientras que la MDA se comporta más como una sustancia de tipo alucinógeno. El efecto de la MDA tiene lugar a los 30 – 60 minutos de la ingestión y dura entre 6 y 10 horas.¹¹

3.3.7 Origen y síntesis

MDMA y MDA

Existen varios métodos para producir estos dos tipos de drogas. Cada uno tiene sus riesgos incorporados ya que muchos de los productos químicos usados son cáusticos, corrosivos y durante el proceso crean humos venenosos.

Dentro de los métodos existentes se pueden mencionar los que se llevan a cabo a partir de: Isosafrol (Fig. 8), Safrol (Figs. 10 y 12), 3,4-metilendioxfenil-2-propanona (Fig. 9), Piperonal (Fig. 11).

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.

¹¹ Ellenhorn M. Baroloux D. Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Nueva York. 1988.



Síntesis A para MDMA Y MDA Parte 1

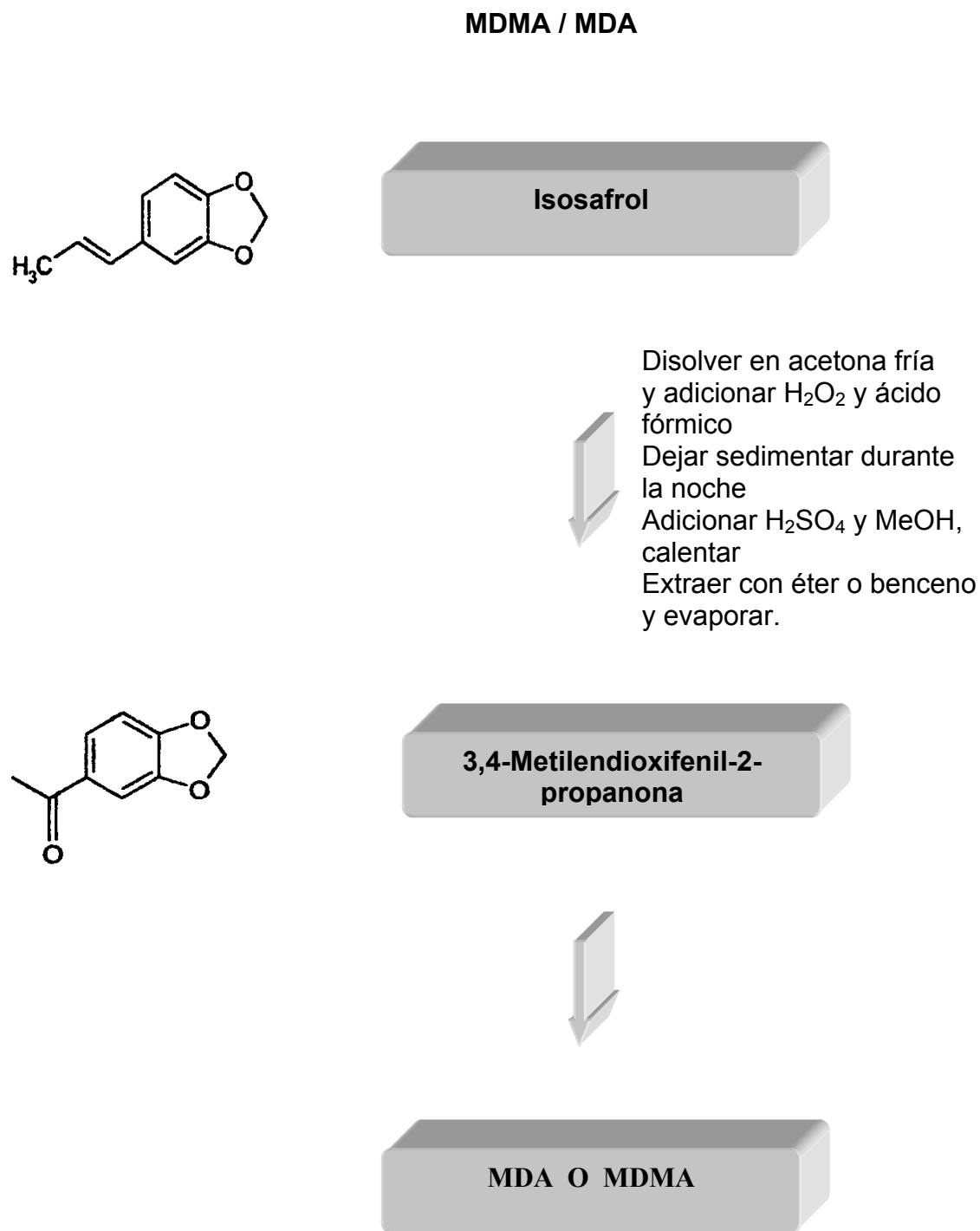
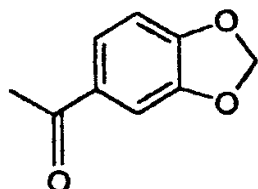


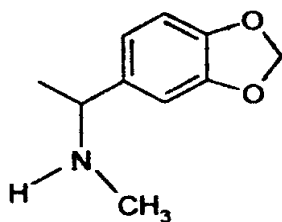
Fig. 8 Síntesis de 3,4-metilendioxfenil-2-propanona, precursor de la MDMA y MDA.

**Síntesis A para MDMA y MDA PARTE 2 (Reducción Amina)****MDMA / MDA**

**3,4-Metilenodioxifenil -2-propanona +
metilamina + cianoborohidruro sódico**



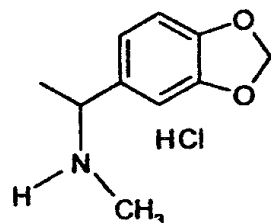
Mezclar y adicionar
HCl o H₂O.
Extraer con cloruro de
metileno
Adicionar NaOH y
extraer con cloruro de
metileno
Secar a vacío.



**3,4-Metilenodioximetanfetamina en
base**



Disolver en alcohol
Adicionar HCl y éter
Filtrar
Lavar con alcohol y éter
Secar.



**Clorhidrato de 3,4-
metilenodioximetanfetamina.**

Fig. 9 Este método puede utilizarse para sintetizar:



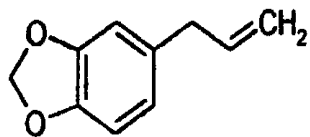
- 3,4 -Metilendioxi-metanfetamina (MDA)
- 3,4 -Metilendioxi-N-etil-anfetamina (MDA)
- 3,4 -Metilendioxi-N-hidro-anfetamina (N-hidroxi-MDA)

Mediante la sustitución de la amina apropiada por metilamina, amoníaco, etilamina e hidroxiamina producen MDA, MDE y N-hidroxi-MDA respectivamente.



Síntesis B para MDMA y MDA parte 1

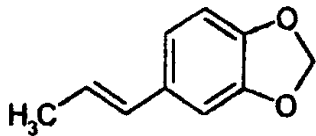
MDMA / MDA



Safrol + hidróxido de potasio alcohólico



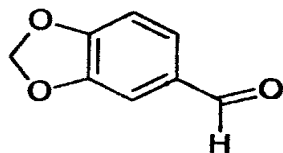
Llevar a reflujo
Enfriar y diluir con agua
Separar por destilación fraccionada.



Isosafrol



Adicionar a una solución acuosa de dicromato sódico (oxidación) H_2SO_4 por 3 horas
Adicionar tolueno y esperar
Extraer con tolueno
Neutralizar
Destilar al vacío



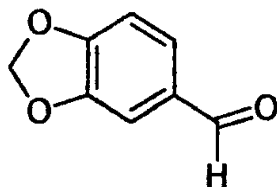
Piperonal o heliotropina (3,4-Metilenodioxibenzaldehído)

Fig. 10 Síntesis de MDMA / MDA a partir de Safrol.



Síntesis B para MDMA y MDA parte 2

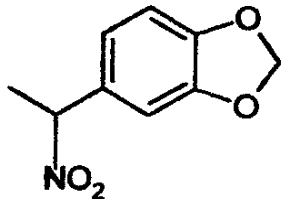
MDMA / MDA



Piperonal + Nitroetano +
Acetato amónico + Acido



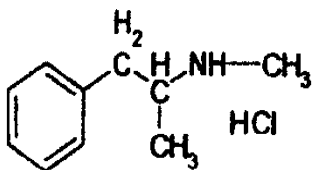
Llevar a reflujo
Enfriar, filtrar y secar
Recristalizar en etanol.



3,4-Metilendioxifenil-2-
nitropropeno



Extraer con éter.
Adicionar LiAlH₄ en éter¹
Llevar a reflujo
Adicionar agua fría
Extraer con éter.



Clorhidrato de 3,4-
metilendioximetanfetamina



Adicionar ácido fórmico³
Mezclar, adicionar agua, se
acidifica y extrae.
Recristalizar y secar

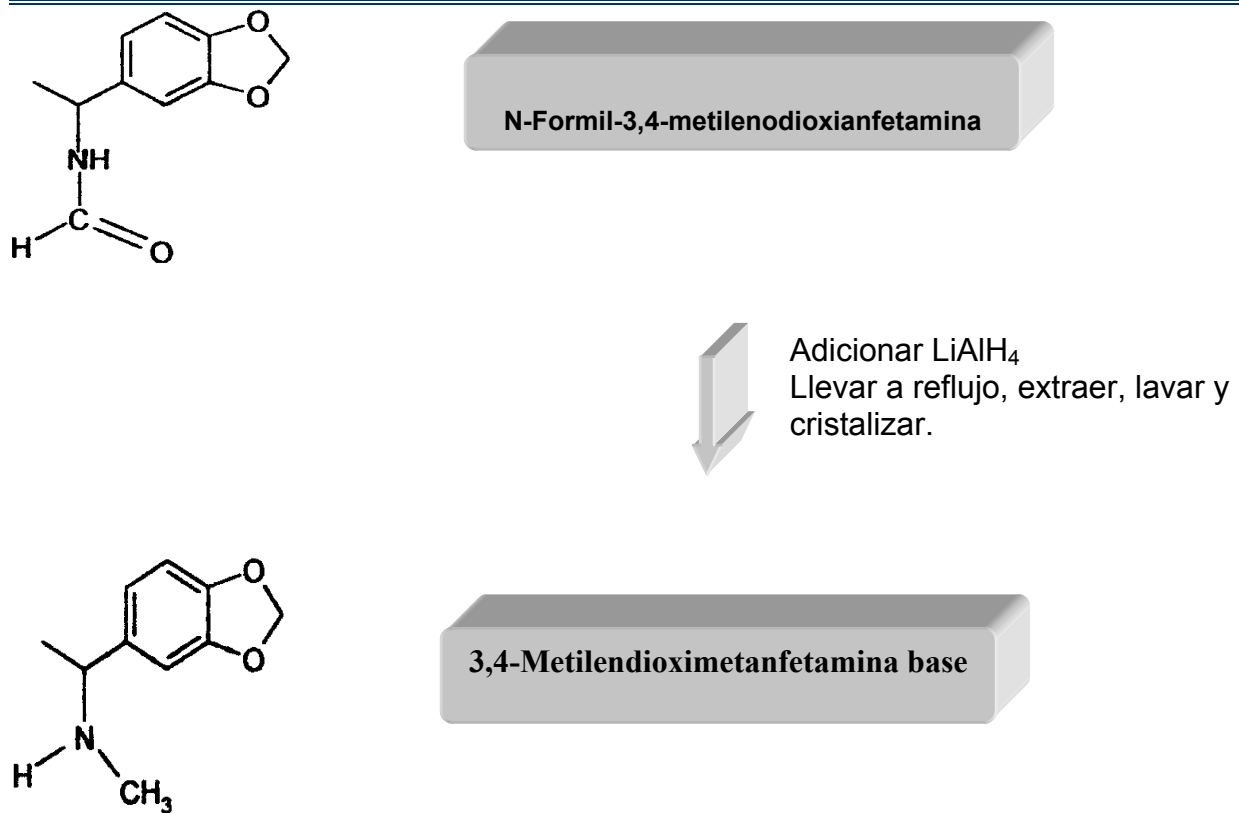
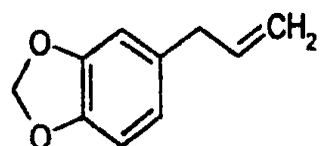


Fig. 11 Síntesis de MDMA / MDA a partir de Piperonal.

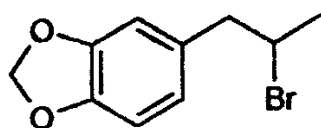
Notas: 1 Se pueden utilizar otros métodos de reducción.

2 La base de MDA se puede convertir en su sal clorhídrica disolviéndola en éter y añadiendo HCl.

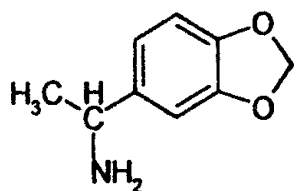
3 Se puede utilizar ácido acético en vez de ácido fórmico para crear MDA N-acil, la cuál se puede reducir a MDA.

**Síntesis C para MDMA y MDA****MDMA / MDA****Safrol + Acido bromhídrico**

Mezclar y dejar por 2 días a 0°C
Neutralizar con NaHCO₃
Extraer con éter y destilar.

**1-(3,4-Metilenodioxifenil)-2-bromopropano**

Adicionar amoníaco,
calentar y neutralizar
Extraer con éter.

**3,4-Metilenodioxianfetamina**

Disolver en éter y
adicionar HCl
Filtrar y secar.

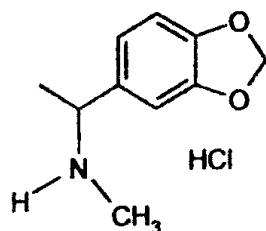
**Clorhidrato de 3,4-metilenodioxianfetamina**

Fig. 12 Síntesis de MDMA / MDA a partir de Safrol.



CAPITULO 4

PRECURSORES E INTERMEDIARIOS

QUÍMICOS EN LA

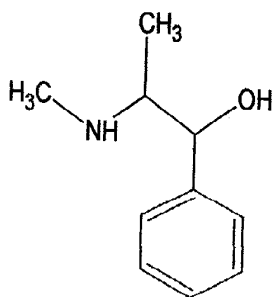
SÍNTESIS DE ANFETAMINA,

METANFETAMINA Y MDMA



4. PRECURSORES E INTERMEDIARIOS QUÍMICOS EN LA SÍNTESIS DE ANFETAMINA, METANFETAMINA Y MDMA

EFEDRINA



α -[l-(metilamino)etil]bencenometanol; alcohol alfa[l-(metilamino)propilbencílico; 2-metilamino-l-fenil-l-propanol; l-fenil-l-hidroxi-2-metilaminopropano; α -hidroxi- β -metilaminopropilbenceno. ³⁸

Fórmula: $(C_6H_5) CH (OH)CH(NHCH_3)CH_3$. ³⁸

Peso molecular: 165.23 ³⁸

Propiedades: La efedrina racémica, así como sus correspondientes sulfato y clorhidrato son cristales blancos. La levoefedrina, en cristales, fragmentos o gránulos blancos o incoloros, higroscópicos y untuosos; el clorhidrato y el sulfato de levoefedrina, en agujas ortorrómbicas que se descomponen a la luz. ³⁸

Uso lícito: Se utiliza en medicina como adrenérgico (broncodilatador). ³⁸

Uso ilícito: Obtención de metanfetamina. ³⁸

Obtención: La levoefedrina se extrae de varias plantas del género Ephedra en forma natural, pero también es obtenida por síntesis orgánica, mediante la fermentación de una mezcla de benzaldehído y melaza, seguida por deshidrogenación en solución de metilamina (método de Meubery).

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).



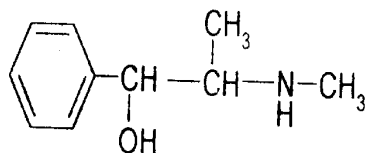
También se puede sintetizar por hidrogenación catalítica de la (-)-l-fenil-2-metilamino-l-propanona.³⁸

Las fenilaminas dentro de las cuales se clasifica la efedrina, poseen acciones adrenérgicas y además son estimulantes del SNC. La efedrina provoca estimulación cardiaca.

La efedrina es la sustancia precursora que más frecuentemente se emplea para la obtención de metanfetamina por reducción con ácido yodhídrico en presencia de fósforo rojo; es una reacción relativamente sencilla y de alto rendimiento.³⁸

La efedrina entra en la descomposición de diversos medicamentos y estimulantes que se expenden sin receta.³⁸

PSEUDOEFEDRINA



Se obtiene por síntesis orgánica. Es un estereoisómero químico de la efedrina. Las fenilaminas dentro de las cuales se clasifica la pseudoefedrina poseen acciones adrenérgicas y son estimulantes del SNC.

La pseudoefedrina provoca estimulación cardiaca menos potente que la efedrina.³⁹

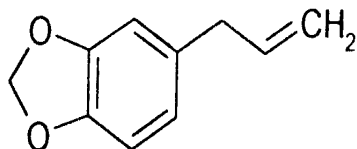
Es la sustancia precursora para la elaboración de metanfetamina .³⁸

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).

³⁹ Ullmans encyclopedia of industrial chemistry. Gerhartz W, Stephen Y. Quinta edición. 1988. (A1).



SAFROL



4-alil-1,2-metilendioxibenceno; 1-2,-(metilendioxi)-4-alilbenceno ³⁸

Fórmula: CH₂OO (C₆H₅) CH₂CH = CH₂. ³⁸

Peso molecular: 162.18 ³⁸

Propiedades: Es un líquido incoloro o algo amarillento; constituyente odorífero del sasafrás, del aceite de madera del alcanfor y otros aceites. ³⁸

Soluble en alcohol, se obtiene a partir del aceite del alcanfor o del sasafrás. ³⁸

Uso lícito: Fabricación de perfumes, aromas y jabones; obtención del piperonal ³⁸

Uso ilícito: En la preparación clandestina de 3, 4,-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxietanfetamina (MDE) y N-hidroxi-3,4-metilenodioxianfetamina (N-hidroxi-MDA).

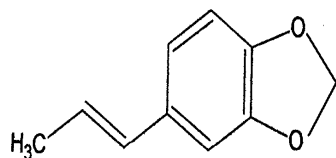
Obtención: Por separación del aceite de sasafrás (el 75% del cual es safrol) o del aceite del alcanfor; a partir del 3,4-metilenodioxibenceno, por vía de un intermediario bromado. ³⁸

El Safrol es útil en la síntesis del Isosafrol, Piperonal y la 3,4-metilenodioxifenil-2-propanona, las cuales son transformables a MDA, MDMA, MDE y N-hidroxi-MDA.

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).



ISOSAFROL



1,2-(metilenodioxo)-4-propenilbenceno; 5-(1-propenil)-1,3-benzodioxol.³⁸

Fórmula: $(\text{CH}_2\text{OO})\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}=\text{CHCH}_3)$ ³⁸

Peso molecular: 162.18³⁸

Propiedades: Líquido incoloro de olor fragante a anís (38). Soluble en alcohol, éter y benceno. Se obtiene por tratamiento del safrol con potasa alcohólica.

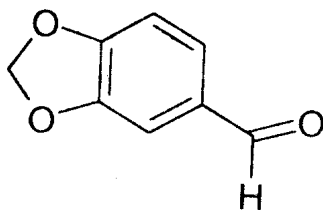
Uso lícito: Se utiliza en la elaboración de Helitropina (Piperonal).³⁸
En la preparación de perfumes y fragancias, sabores de bebidas gaseosas y en diversas síntesis orgánicas.³⁸

Uso ilícito: En la preparación clandestina de 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxietanfetamina (MDE) y N-hidroxi-3,4-metilenodioxianfetamina (N-hidroxi-MDA).³⁸

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).



PIPERONAL



Heliotropina; 3,4-(Metilendioxi)benzaldehído; aldehído piperonílico.³⁸

Fórmula: CH₂OO (C₆H₃)CHO ³⁸

Peso molecular: 150.13 ³⁸

Propiedades: Son cristales brillantes incoloros; expuesto a la luz pasa a pardo rojizo; olor dulce típico a heliotropo. ³⁸

Soluble en alcohol y éter. Se obtiene por oxidación del Isosafrol. ³⁸

Uso lícito: Perfumería, confección de aromas de cereza y de vainilla. ³⁸

Uso ilícito: En la preparación clandestina de 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioximetamfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxietanfetamina (MDE) y N-hidroxi-3,4-metilenodioanfetamina (N-hidroxi-MDA). ³⁸

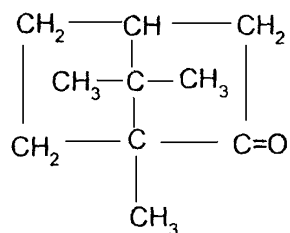
Obtención: Por oxidación del isosafrol con dicromato sódico y ácido sulfúrico; a partir de la vainillina, por reacción con Cloruro de aluminio y diclorometano (o dicrometano) en presencia de dimetilformamida (de sulfóxido de dimetilo). ³⁸

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).



ALCANFOR

Canfanona



Es una cetona que se encuentra en la naturaleza en la madera del árbol del alcanfor. Se obtiene por destilación al vapor, la corteza del árbol de alcanfor y, es dextrógiro.³⁹

3,4-METILENODIOXIFENIL-2-PROPANONA

3,4-metilenodioxifenilacetona; 3,4-metilenodioxibencil-metil-cetona; piperonilmetilcetona.³⁸

Fórmula: $(\text{CH}_2\text{OO}) \text{C}_6\text{H}_3 (\text{CH}_2\text{COCH}_3)$ ³⁸

Peso molecular: 178.19³⁸

Propiedades: Líquido irritante de la piel y de los ojos³⁸

Uso lícito: Como reactivo en síntesis orgánica.³⁸

Uso ilícito: En la preparación clandestina de 3,4—metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxietanfetamina (MDE) y N-hidroxi-3,4-metilenodioxianfetamina (N-hidroxi-MDA).³⁸

Obtención: Por reacción del safrol con el ácido bromhídrico; por reacción del isosafrol con ácido fórmico, peróxido de hidrógeno y ácido sulfúrico.³⁸

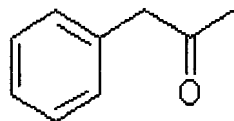
La 3,4-metilenodioxifenil-2-propanona es el reactivo principal en la síntesis directa de la MDA y sustancias análogas. A la vez, se sintetiza a partir del safrol.³⁸

³⁹ Ullmans encyclopedia of industrial chemistry. Gerhartz W, Stephen Y. Quinta edición. 1988. (A1).

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).



FENIL-2-PROPANONA



1-fenil-2-propanona; fenilacetona; bencilmetilcetona; metilbencilcetona; P-2-P. ⁴⁰

Fórmula: (C₆H₅), CH₂COCH₃ ⁴⁰

Peso molecular: 134.18 ⁴⁰

Propiedades: Líquido transparente y algo viscoso. ⁴⁰

Uso lícito: Preparación de anfetamina, metanfetamina y propilhexedrina, síntesis orgánica ⁴⁰

Uso ilícito: En la preparación de anfetamina y metanfetamina. ⁴⁰

Obtención: De los ácido fenilacético y acético; a partir del cianuro de bencilo, a través del α-fenilacetoniitrilo; por reacción del benzaldehído con el nitropropeno, obtenido a su vez a partir de nitroetano. ⁴⁰

La fenil-2-propanona era la sustancia más comúnmente utilizada en la síntesis de la anfetamina y metanfetamina. En su lugar, ahora es más frecuente que se emplee la efedrina, pero la fenil-2-propanona se sigue aún encontrando en los laboratorios clandestinos dedicados a la síntesis de anfetamina. ⁴⁰

⁴⁰ Syntetc organic chemicals, us Production and sales. USITC publication. Washington, DC. 1989.



CAPITULO 5

IDENTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES PRECURSORES E INTERMEDIARIOS EN LA SÍNTESIS DE ANFETAMINA, METANFETAMINA Y MDMA



5. IDENTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES PRECURSORES E INTERMEDIARIOS EN LA SÍNTESIS DE ANFETAMINA, METANFETAMINA Y MDMA.

La presencia de tabletas, cápsulas, vegetales, líquidos, pipas, cigarros preparados y jeringas, entre otros, son testimonios de la variabilidad y sofisticación de las drogas ilícitas en el mercado. Por ello, existen grandes desafíos y dificultades en la selección del proceso analítico que se desea utilizar para la identificación específica de la droga.

Usualmente la presentación en la que se comercializan las drogas, contienen activos e ingredientes de origen e identidad desconocidos y son utilizados como aditivos. Ante esto, es el químico forense quien determina un plan de acción para identificar la droga en cuestión.

Son empleadas entonces, las pruebas presuntivas o pruebas screening que reducen las posibilidades a un número más pequeño.^{26, 27}

5.1 PRUEBAS PRESUNTIVAS (PRUEBAS “SCREENING”)

Una prueba presuntiva es un sistema de identidad sencilla, a través de técnicas químicas que tiene el propósito de ofrecer una respuesta preliminar cercana, la cual no puede ser considerada como única debido a que sólo ofrece una identidad tentativa de las drogas de abuso.

5.1.1 PRUEBAS COLORIMÉTRICAS

Este tipo de pruebas constituyen uno de los métodos más simples y rápidos para realizar un proceso de detección inicial o una prueba de confirmación.

Usualmente a la muestra de sólidos sin tratamiento previo se agregan directamente los reactivos para detectar la presencia de una clase de droga indicada en forma presuntiva por la aparición de un producto de reacción coloreado. La reacción indica el posible grupo de drogas presente, cuya desventaja es que se requieren distintas pruebas para cada grupo de drogas.^{26, 27}

²⁶ Saferstein R. Criminalistics and introduction to forensic science. Chapter 9 Drugs. Prentice Hall. Sixth edition.1998. p. 272.

²⁷ Thoma JJ. Bondo PB. Sunshine I. Guidelines for Analytical toxicology programs. Volume I Publishing by CRC Press Inc.



Algunos de los reactivos más utilizados para la identificación en muestras sospechosas de ser derivados anfetamínicos se observan en la cuadro 5.

PRUEBA	PREPARACIÓN DE REACTIVOS	DROGA QUE DETECTA	COLOR DESARROLLADO
Marquis	2% de formaldehído en H ₂ SO ₄	Anfetaminas Metanfetamina MDA Efedrina	Naranja-rojo Rojo naranja-café Negro Naranja-Púrpura
Frödhe	1g de molibdato de amonio en 100 mL de H ₂ SO ₄	Anfetamina Metanfetamina Efedrina	Rosa Naranja pálido Café
Mecke	1 g de ácido selenioso en 100 mL de H ₂ SO ₄	Anfetamina Metanfetamina Efedrina	Rosa Amarillo Café ligero
Mandelin	1 g de vanadato de sodio en 100 mL de H ₂ SO ₄	Anfetamina Metanfetamina Efedrina	Rojo Rojo Rojo-verde
Simon	Carbonato sódico al 2% + solución de acetaldehído al 10% + nitroprusiato sódico al 1%	Anfetamina Metanfetamina MDMA	Rosado Azul Azul

Cuadro 5. Pruebas colorimétricas para Anfetamina y sus derivados.^{26,27}

PRUEBA CON REACTIVO DE MARQUIS

Preparación del reactivo: A 100 mL de ácido sulfúrico concentrado agregar de 8 a 10 gotas de una solución de formaldehído al 40%. Ya que el paraformaldehído es más estable que el formaldehído, se puede utilizar como una alternativa la mezcla de ácido sulfúrico concentrado y de paraformaldehído (10:1 v/v).²⁸

Procedimiento: Colocar una pequeña cantidad de la muestra (1 a 2 mg de polvo o bien 1 a 2 gotas si se trata de líquido en una depresión de una placa de gotas, y se agrega el reactivo gota a gota (no más de 3 gotas). Tanto la anfetamina como la metanfetamina, dan inmediatamente un color rojo naranja que cambia a pardo. El límite inferior de detección es aproximadamente 1 µg.²⁸

²⁶ Saferstein R. Criminalistics and introduction to forensic science. Chapter 9 Drugs. Prentice Hall. Sixth edition.1998. p. 272.

²⁷ Thoma JJ. Bondo PB. Sunshine I. Guidelines for Analytical toxicology programs. Volume I Publishing by CRC Press Inc.

²⁸ O'Neal CL. Crouch DJ. Fatah AA. Validation of twelve chemical spot test for the detection of drug of abuse. Forens. Sci. Inter. 2000. 109: 189-201.



PRUEBA CON REACTIVO DE FRÖDHE

Preparación del reactivo: Disolver 1 g de molibdato de amonio en 100 mL de H₂SO₄ concentrado. El reactivo se prepara en el momento de usar.

Procedimiento: Colocar una pequeña cantidad de la muestra (1 a 2 mg de polvo ó 1 a 2 gotas de muestra líquida) en una placa de ensayos y agregar 2 gotas del reactivo. La reacción con la anfetamina produce un color rosa y con metanfetamina un color naranja pálido.

PRUEBA CON REACTIVO DE MECKE

Preparación del reactivo: Disolver 1 g de ácido selenioso en 200 mL de H₂SO₄ concentrado. El reactivo se prepara en el momento de usar.

Procedimiento: En una placa de ensayos, agregar una pequeña cantidad de la muestra y se agregan 2 gotas del reactivo preparado. La reacción con anfetamina da una coloración rosa, mientras que con metanfetamina se produce coloración amarilla.

PRUEBA CON REACTIVO DE MANDELIN

Preparación del reactivo: Disolver 1 g de Vanadato de sodio en 100 mL de H₂SO₄ concentrado. Se prepara en el momento de usar.

Procedimiento: Colocar una pequeña cantidad de la muestra problema en una placa de ensayos y a continuación agregar 2 gotas del reactivo recientemente preparado. Tanto la anfetamina como la metanfetamina producen inmediatamente un color rojo.



PRUEBA CON REACTIVO DE SIMON

Preparación del Reactivo:

- Solución 1. Solución acuosa de carbonato sódico al 2%
- Solución 2. Solución etanólica de acetaldehído al 10%
- Solución 3. Solución acuosa de nitroprusiato sódico al 1%

Procedimiento: Se coloca una pequeña cantidad de la muestra sobre una placa de ensayos y se mezcla con dos gotas de la solución 1. Se agrega a continuación una gota de la solución 2. La adición de unas cuantas gotas de la solución 3 produce un color azul para la metanfetamina y MDMA. La anfetamina y otras aminas primarias producen un color rosado que cambia lentamente a rojo cereza. Este ensayo puede utilizarse para distinguir la metanfetamina de la anfetamina. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la presencia de algunos agentes reductores puede dar lugar a un falso negativo.²⁸

5.1.2 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

La cromatografía engloba diversas técnicas que se emplean para separar mezclas de compuestos químicos en sus componentes individuales sobre la base de las diferencias en sus afinidades relativas, por dos medios distintos: uno es la fase móvil, p. ej. Líquido (solvente) o gas en movimiento y el otro, la fase estacionaria o adsorbente (sólido poroso, gel o líquido en relación con un soporte sólido inerte poroso).

La cromatografía de capa delgada es un proceso de migración diferencial en el cual los componentes de una mezcla son transportados a través de una fase estacionaria que es una capa delgada de un adsorbente (gel de sílice, alúmina, gel de poliacrilamida, gel de almidón o microcelulosa) extendida sobre una placa de vidrio u hoja de plástico por medio de una fase móvil que es un disolvente o mezcla de disolventes.

Con frecuencia se agrega un material fluorescente al adsorbente para facilitar la visualización de componentes de la muestra luego que ha finalizado su separación. La muestra se disuelve en un solvente y se aplica sobre la placa en un área pequeña (o estría delgada) y se seca. La placa se coloca luego dentro de un tanque cerrado, en posición vertical sobre uno de sus bordes, que se sumerge apenas en el solvente. El nivel de este último debe estar levemente por debajo del punto de aplicación de la muestra. Antes de insertar la placa en el tanque, la atmósfera en éste se equilibra con la fase de vapor del solvente. A medida que el solvente asciende por capilaridad a través de los poros del adsorbente, la muestra se separa en sus componentes como resultado de las diferencias en solubilidad en el solvente y las diferencias en afinidad por el adsorbente.

²⁸ O'Neal CL. Crouch DJ. Fatah AA. Validation of twelve chemical spot test for the detection of drug of abuse. *Forens. Sci. Inter.* 2000. 109: 189-201.



Cuando el solvente se acerca al borde superior de la placa, ésta se retira del tanque y se seca. Entonces, los componentes se visualizan por coloración observación bajo luz ultravioleta. El cociente entre la distancia que ha corrido una sustancia desde el punto de aplicación y la distancia recorrida por el solvente, se denomina Rf. Para un adsorbente y solventes específicos, el valor Rf es una característica de la sustancia y puede ser comparado con los establecidos con los estándares conocidos. (Cuadro 6).

Para las drogas se emplean como solventes diversas mezclas de cloroformo, metanol, acetato de etilo, éter isopropílico y amoníaco. Las manchas se visualizan por observación bajo la luz ultravioleta o mediante pulverización con yodoplatinato, ninhidrina, sulfato mercúrico o furfural. Este método indica si la muestra tiene impurezas.²⁹

MÉTODO

Preparación de la muestra: Se prepara por separado una solución de la muestra y de la referencia que contenga 5 mg/mL en metanol.²⁹

Sistema Cromatográfico A. (29)

-Fase estacionaria: Sílica gel HF254

-Fase móvil: Metanol-amoníaco (100:1.5)

-Revelador: Luz ultravioleta onda corta

Reactivo de ninhidrina al 10% en etanol.

Solución acidificada de yodoplatinato de potasio.

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.

**Sistema Cromatográfico B.**²⁹

- Fase estacionaria; Sílica gel HF254
- Fase móvil: Acetato de etilo-metanol-amoniaco (85:10:5)
- Revelador: Luz Ultravioleta de onda corta
Reactivo de ninhidrina al 10% en etanol
Solución acidificada de yodoplatinato

Las placas utilizadas son de 5 x 5 cm o de 20 x 20 cm.

VALORES DE RF PARA ANFETAMINAS EN LOS SISTEMAS CROMATOGRÁFICO A Y B		
ANFETAMINAS	SISTEMA CROMATOGRÁFICO A	SISTEMA CROMATOGRÁFICO B
Anfetamina	44	66
4-metoxianfetamina (PMA)	41	62
2,5-dimetoxianfetamina (DMA)	37	65
4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB)	37	62
2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (STP)	35	63
Metilendioxfanfetamina (MDA)	41	62
3,4,5,-trimetoxianfetamina (TMA)	35	48
3,4-metilendioxfanfetamina	31	62
Fentermina	46	-----
Metanfetamina	33	63

Cuadro 6. Valores de Rf para anfetaminas.²⁹

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.



Preparación de otro tipo de muestras para ser aplicadas sobre la placa: ²⁹

Cápsulas: Extraer de las cápsulas el contenido de una muestra representativa y preparar una solución en metanol que contenga el equivalente de aproximadamente 5 mg de la droga por mililitro.

Tabletas: Triturar un número representativo de tabletas hasta obtener un polvo fino y preparar una solución en metanol que contenga aproximadamente 5 mg de anfetamina / metanfetamina por mililitro.

Soluciones acuosas: Aplicar directamente sobre la placa 5 mg / mL o su equivalente, si se desconoce la concentración de la droga.

Soluciones de referencia: Todas las soluciones de referencia, se preparan a una concentración de 5 mg / mL en metanol.

En aquellos casos en que se sospeche que la concentración de la anfetamina / metanfetamina en la muestra es muy baja debido a su adulteración o a otra causa, puede hacerse necesaria la preparación para el análisis, diez veces más concentrada.
²⁹

Carece de importancia que las soluciones de referencia y las muestras sean sales o bases: ambas serán satisfactorias. Debido al carácter básico de los disolventes de desarrollo, los compuestos se desplazan como las bases libres. ²⁹

Desarrollo de manchas

Usar una placa de cromatografía en capa delgada (CCD) acondicionada (precalentada durante 1 h a 70⁰ C). Mediante un marcador de manchas, marcar el origen a 2 cm del borde inferior de la placa. A partir de esta marca, medir 15 cm hacia arriba y trazar la línea final. Colocar aproximadamente 1 µg de la muestra de referencia en las posiciones 3, 10 y 17 de la placa. Aplicar en las posiciones 9, 11 y 12 los estándares de las drogas de interés. Sembrar la muestra control y la muestra problema en posiciones separadas. Sembrar 10 veces aproximadamente 3 µg por vez, dejando secar entre una y otra aplicación. ³⁰

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.

³⁰ Kaplan LA. Pesce AJ. Química Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1990. p. 381.



Desarrollo de las placas

Verter la fase móvil en el tanque recubierto con papel filtro en ambos lados. Colocar la(s) placa(s) en el tanque y dejar hasta que finalice la migración y el frente del solvente llegue a la línea final (aproximadamente 40 minutos).

Observación de la placa

Las placas se deben secar antes del examen visual. El secado puede efectuarse a temperatura ambiente o mediante el empleo de un secador de aire caliente en cuyo caso debe realizarse esta operación con mucho cuidado a causa de la volatilidad de las bases libres de anfetamina / metanfetamina.²⁹

Métodos de observación de la placa

- Luz ultravioleta a 254 nm
- Reactivo de ninhidrina
- Reactivo de yodoplatino potásico acidificado.

Observar primero la placa a la luz ultravioleta. A continuación pulverizar el reactivo de ninhidrina y calentar en un horno a 110°C durante 5 minutos. Las aminas primarias como la anfetamina producen manchas violetas o rosadas, mientras que las aminas secundarias como la metanfetamina, produce manchas de color más claro. La placa puede pulverizarse a continuación con la solución de yodoplatinato acidificado. La anfetamina y la metanfetamina producirán manchas de color gris-violeta-pardo sucio sobre un fondo rosado.²⁹

Debido a la volatilidad de las bases libres de anfetaminas, a la temperatura empleada en los disolventes de evaporación en la placa y al número de anfetaminas estructuralmente similares disponibles en el mercado ilícito, la cromatografía de capa delgada es de utilidad limitada y conviene ser cautelosos al interpretar los resultados.

Los valores de R_f de las manchas obtenidas con los reactivos y la detección ultravioleta de las sustancias desconocidas deben ser comparadas con estándares conocidos.²⁹

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.



Preparación de reactivos de pulverización (Aerosol)

Reactivo de Yodoplatinato Potásico Acidificado: Disolver 0.25 g de cloruro platínico y 5 g de yoduro potásico adicionando agua hasta un volumen total de 100 mL. Agregar 2 mL de ácido clorhídrico concentrado.²⁹

Reactivo de Ninhidrina: Preparar una solución al 0.1% en isopropanol.²⁹

Referencia para cada droga (1 µg / mL): Colocar 10 mg de cada droga en un matraz aforado de 10mL. Disolver en metanol y llevar al volumen.³⁰

5.2 PRUEBAS DE DETECCIÓN

5.2.1 ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

Es un método rápido, sencillo y económico. Se usa generalmente para identificar y cuantificar una droga de abuso.¹⁹

METODO

Una alícuota de polvo se disuelve en metanol y se centrifuga para ser sometida al espectro UV-Visible.

Los espectros UV de las soluciones metanólicas de las muestras obtenidas en un espectrofotómetro UV-Visible en un rango de longitud de onda entre 190 y 360 nm, presentan máximos y mínimos proporcionalmente similares a los obtenidos con la solución de referencia.

5.2.2 ENSAYOS INMUNOLÓGICOS

Los ensayos inmunológicos son más complejos que las pruebas de revelado pero se realizan con facilidad y se emplean con frecuencia para fines de detección. En este tipo de ensayos, el metabolito del fármaco presente en la muestra compite contra un fármaco marcado con un número limitado de sitios de enlace en los anticuerpos específicos para el fármaco que se está analizando. El fármaco marcado en el ensayo inmunológico lleva un radioisótopo, una enzima o un compuesto fluorescente. Los ensayos inmunológicos incluyen un ensayo radioinmunológico (RIA), técnica de ensayo inmunológico por multiplicación enzimática (EMIT) y ensayo inmunológico por polarización fluorescente (FPIA).

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.

³⁰ Kaplan LA. Pesce AJ. Química Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1990. p. 381.

¹⁹ Jerrard DA. Designer drugs... a current perspective. J. Emerg. Med. 1990. 8 (6): 733-741.



Los métodos EMIT y FPIA no necesitan muestras con tratamiento previo, son sensibles en el rango de microgramos a nanogramos por mililitro, proporcionan resultados rápidos en caso de urgencia y están adaptadas para uso en instrumentos automatizados.³¹

5.2.2.1 ENZIMOINMUNOANÁLISIS (EMIT)

Es un ensayo inmunoenzimático basado en reacciones antígeno – anticuerpo.³²

Empleando este enzimoimmunoanálisis pueden ser detectadas en orina varias drogas tales como: D-anfetamina, metanfetamina, fenilpropanolamina, efedrina, etc., y los casos presuntivos son confirmados por métodos como la cromatografía gaseosa (GC), de capa delgada (TLC) y Cromatografía gaseosa /Espectrometría de masa (GC/MS).³⁰

El método de EMIT es uno de los más utilizados dado que se utiliza un equipo automatizado rápido de procesar.

Sistema Synchron LX Beckman Coulter

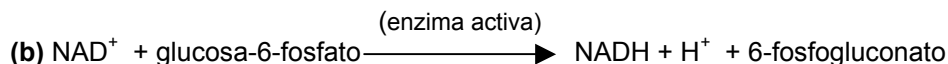
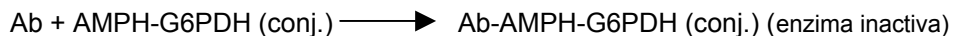
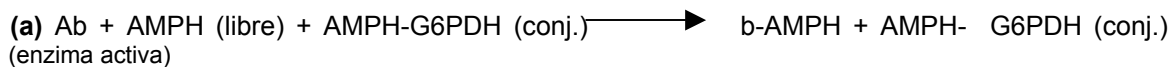
En el equipo Synchron LX 20 se lleva a cabo la metodología de EMIT: El reactivo Anfetaminas (AMPH), junto con los calibradores para Análisis de Drogas de Abuso (DAT) en orina de Synchron, se utiliza para determinar la presencia de anfetaminas en orina humana, con un valor límite de 1000 ng/mL. En esta determinación, el reactivo AMPH se compone de anticuerpos específicos que pueden detectar anfetamina y metanfetamina en orina. Un conjugado de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), marcado con la droga, compete con la droga libre de la muestra de orina por un número fijo de lugares de enlace a los anticuerpos. Si la muestra no contiene la droga en su forma libre, el conjugado G6PDH marcado con la droga se liga al anticuerpo específico, lo cual inhibe la actividad enzimática. Esta reacción establece una relación directa entre la presencia de la droga y la actividad enzimática. La actividad enzimática de la G6PDH se determina mediante espectrofotometría, midiendo su capacidad para convertir en dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) a NADH (forma reducida). El sistema controla el cambio de absorbancia a 340 nm para calcular y expresar la velocidad de reacción. El resultado cualitativo presentado se basa en una comparación de la velocidad en la muestra con respecto a la velocidad límite calibrada.³³

³¹ Anderson SC, Cockagne S. Química Clínica. Editorial Interamericana. Mc Graw Hill. México. 1995. p. 475-76.

³² Procuraduría de Justicia. Manual de Procedimientos.

³⁰ Kaplan LA, Pesce AJ. Química Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1990. p. 381.

³³ Beckman C. Manual de información química, sistemas Synchron LX. Beckman Coulter INC. Ref. 475000: Anfetaminas. 2001.

**Esquema de la reacción química**

Para esta prueba deben utilizarse muestras de orina fresca colectadas en recipientes de vidrio o de plástico (polipropileno, policarbonato, polietileno). Algunos plásticos adsorben las drogas. Las muestras de orina deben obtenerse siguiendo el procedimiento acostumbrado para cualquier análisis de detección de drogas y deben estar a temperatura ambiente (+15°C a +30°C).^{34,35}

Si la muestra no puede analizarse inmediatamente, se le puede conservar refrigerada a +4°C hasta un máximo de 7 días. Si es necesario almacenarla por un periodo más prolongado, las muestras deben congelarse a -20°C o menos.³⁴

En el cuadro 7 se mencionan algunas ventajas y desventajas de EMIT.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Rápido	Usualmente no específico a una sola droga.
Simple de usar	Cada grupo de droga es analizado separadamente.
Objetivo	No análisis de macromoléculas.
Límites de detección bajos	(Usualmente no es una desventaja para drogas)
Automatizado	

Cuadro 7. Ventajas y desventajas de EMIT.³⁶

³⁴ National Comité for clinical laboratory standars. Uric Drug testing in the clinica laboratory. Proposed guideline. NCCLS publication T / DM8 – P. 13 (7). Villanova. 1992

³⁵USP XXII, NF XVII. United States Pharmacopeial Convention, INC. Rockville. 1990.

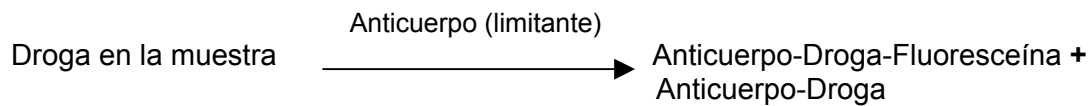
³⁶ Fenton JJ. Toxicology: a case oriented approach. P. 183-89.



5.2.2.2 INMUNOANÁLISIS DE POLARIZACIÓN FLUORESCENTE (FPIA)

FPIA es otro método de inmunoensayo desarrollado para varios tipos de análisis, incluyendo drogas de abuso y terapéuticas, por Abbott Diagnostics Corporation. FPIA es una reacción de enlace competitivo y trabaja mediante la siguiente reacción.³⁶

Droga-Reactivo Fluoresceína +

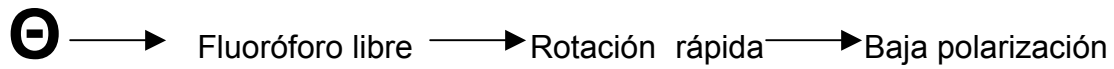
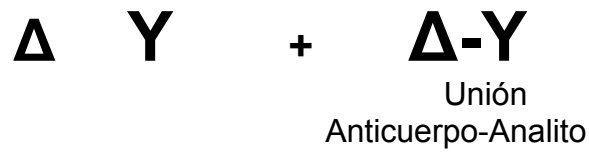


El mecanismo de FPIA se muestra en la figura 13.

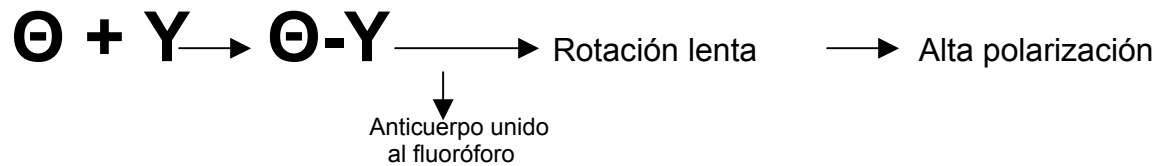
³⁶ Fenton JJ. Toxicology: a case oriented approach. P. 183-89.



MUESTRA POSITIVA



MUESTRA NEGATIVA



donde: **Y** Anticuerpo

Δ Analito

⊖ Fluoróforo

Figura 13. Mecanismo del FPIA ³⁶

³⁶ Fenton JJ. Toxicology: a case oriented approach. P. 183-89.



En el cuadro No. 8 se mencionan las ventajas y desventajas del FPIA

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Parcialmente automático Fácil de usar Semicuantitativo Límites de detección bajos Buena especificidad	Número limitado de reactivos distribuidos. Costo de reactivos relativamente alto Bajo rendimiento.

Cuadro 8. Ventajas y desventajas de FPIA ³⁶

5.3 PRUEBAS CONFIRMATORIAS

En pruebas de toxicología, las muestras encontradas positivas por una prueba de screening son analizadas por un segundo método denominado como “prueba confirmatoria”. Parecería ser redundante, pero hay muchas justificaciones para esta práctica. En primer lugar, una positividad adicional por un segundo método constituye una mayor evidencia de que la muestra contiene la droga en cuestión dado que legalmente y médicamente es crítico y por lo tanto hay la necesidad de ser exactos. Por lo cual dos pruebas refuerzan un argumento a favor de la presencia de una droga. En segundo lugar, usualmente los métodos de screening son muy sensibles, tanto que son raros los falsos negativos, pero algunos métodos de screening pueden no ser muy específicos, y pueden dar por lo tanto, resultados falsos positivos. Entonces, el método confirmatorio debe tener absoluta especificidad como científicamente sea posible. ³⁶

5.3.1 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (IR)

Es una de las técnicas más usadas para la identificación de compuestos desconocidos. Un espectro infrarrojo puede obtenerse en menos de dos minutos y la muestra no es alterada ni destruida. Cada compuesto produce un espectro diferente, de forma que un espectro infrarrojo es equivalente a una “huella dactilar” de la sustancia examinada.

Cada grupo funcional tendrá frecuencias características que sirven para identificar una sustancia desconocida. Estas frecuencias características se denominan “frecuencias de grupo” y son ejemplos típicos: OH, NH, C=O, C=N, C-O-C, C=C, NO₂, etc. Por ello un espectro infrarrojo puede dar con rapidez información sobre la presencia o ausencia de ciertos grupos funcionales. O características estructurales, presentes en un compuesto desconocido. ³⁷

³⁶ Fenton JJ. Toxicology: a case oriented approach. P. 183-89.

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



El espectro IR de la muestra en bromuro de potasio preferentemente, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda de los de una preparación similar de la muestra de referencia.¹⁹

Preparación de la muestra

A continuación se presentan la longitud de onda máxima de los espectros UV e IR para la Anfetamina y sus derivados:

LONGITUDES DE ONDA MÁXIMA DE ABSORCIÓN UV E IR			
Anfetaminas	Absorción en medio ácido (nm)	Absorción en medio alcalino (nm)	Absorción Infrarroja (cm ⁻¹)
Anfetamina	252, 257, 263	252, 257, 267	700,740,1495,1090,1605,825
4-metoxianfetamina (PMA)	274	275	1512,1259,1033,808
Dimetoxianfetamina (PMA)	255, 289	287	1604,1505,1224,1040
4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina	294	293	1625,1562,1498,1210
2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOB)	288	287	1512,1463,1224,1047
Metilendioxfanfetamina (MDA)	233, 285	285	1618,1259,1040,808
3,4,5-trimetoxianfetamina (TMA)	269	268	590,1512,1428,1132
3,4-metilendioxfanfetamina	234, 285	232, 285	485,1436,1238,1027
Metanfetamina	252, 257, 263	252, 258, 267	1491,1456,752,702

Cuadro 9. Longitud de onda máxima de espectros UV e IR.¹⁹

Aunque el espectro de infrarrojo puede ser la mejor técnica para la identificación de una sustancia, presenta el inconveniente de requerir una gran pureza de la muestra, y muestra algo elevada. En la actualidad el uso de esta técnica en Toxicología encuentra su mayor aplicación en combinación con la cromatografía de gases.³⁷

¹⁹ Jerrard DA. Designer drugs... a current perspective. J. Emerg. Med. 1990. 8 (6): 733-741.

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



5.3.2 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC O CLAR)

El cromatógrafo líquido es prácticamente igual que el cromatógrafo de gases, con la salvedad de sustituir la botella de gas a presión (fase móvil) por un sistema de impulsión de líquido (bomba) y de que el sistema de inyección (cámara de vaporización en gas-cromatografía) es un simple inductor de muestras en cromatografía líquida. Presentan en común: la columna permanente y reutilizable de alta eficacia, el sistema de termostización de la columna, la circulación continua de eluyente, la detección en continuo a nivel de microgramo de los solutos eluidos y la visualización gráfica del resultado en el “cromatograma”. El tratamiento cualitativo y cuantitativo es esencialmente idéntico. La precisión es mayor en la cromatografía líquida. La diferencia básica está en su utilidad.

Con la cromatografía líquida de alta resolución podemos separar eficazmente aquellas sustancias que posean una presión de vapor suficiente, sin sobrepasar a los 350°C.³⁷

Esta técnica es usada para investigar los componentes de detección de drogas.

a) **Fase normal**¹⁸

Columna: 125 nm por 4.9 mm de diámetro interno.

Material de relleno: Sílice de calidad CLAR, de 5µm de diámetro (Spherisorb S5W).

Fase móvil: Pueden efectuarse separaciones igualmente buenas mediante el empleo de la fase **A** o **B**

A) Una solución que contenga 1.17 g (0.01 M) de perclorato de amonio en 1 litro de etanol. Ajustar el pH a 6.7 agregando NaOH 0.1 M en etanol.

B) Metanol: solución acuosa tampón de nitrato de amonio (90:10 v/v). Para preparar la solución tampón agregar 94 mL de amoníaco concentrado y 21.5 mL de ácido nítrico concentrado a 884 mL de agua y ajustar después el pH a 10 con amoníaco.

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.

¹⁸ Jerrard DA. Designer drugs... a current perspective. J. Emerg. Med. 1990. 8 (6): 733-741.



Velocidad de flujo:	2 mL por minuto.
Detección:	UV a 254 nm.
Preparación de la muestra:	Todas las sustancias se disuelven en metanol Para obtener una concentración de 1mg de base libre por mililitro.
Soluciones patrón:	Disolver una cantidad suficiente de sal de Metanfetamina o Anfetamina para obtener una solución que contenga 1 mg de base libre por mL de metanol.
Volumen de inyección:	1 a 5 microlitros por jeringa o inyector de Bucle.
Cuantificación:	Por áreas de pico, método del patrón externo.

b) Fase inversa

Columna:	250 mm por 4 mm de diámetro interior.
Material de relleno:	Octadecil-sílie de calidad CLAR, 5um de Diámetro (LiChrosorb RP-18).
Fase móvil:	C) Acetonitrilo: acetato de amonio acuoso al 1% Dietilamina acuosa al 2.5% (40:45:15). El pH se ajusta a 8 – 9 mediante la adición de amoníaco o de ácido acético.
Velocidad de flujo:	1.5 mL por minuto.
Temperatura:	35°C
Detector:	UV a 254 nm.
Preparación de muestra:	Todas las sustancias se disuelven en una mezcla De 2 partes de agua y de 1 parte de acetonitrilo, para obtener una concentración aproximada de 2-6 mg / mL.



Soluciones de referencia: Disolver una cantidad suficiente de patrones de Anfetaminas o Metanfetaminas en una mezcla de 2 partes de agua y 1 parte de acetonitrilo para obtener una concentración de 2 mg / mL.

Volumen de Inyección: 10 – 20 µL por inyección de Bucle.

Cuantificación: Por áreas de picos, método del patrón interno, utilizando Lidocaína o Procaína o el método del patrón externo.

Resultados: **Los coeficientes de tiempo de retención (en minutos) son los siguientes:** ²⁹

SISTEMA	FASE NORMAL		FASE INVERSA
	A	B	C
Compuesto			
Anfetamina	0.9	2.0	6.0 min.
Metanfetamina	2.0	2.07	11 min.
Efedrina	1.0	1.79	-----

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.



5.3.3 CROMATOGRAFIA DE GASES (GC) o GASES LÍQUIDOS (GLC)

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

Se introduce la muestra en el inyector, donde es volatilizada inmediatamente y transportada por el gas portador a través de la columna. Los componentes de la mezcla se mueven a través de la columna a velocidades distintas que dependen de su volatilidad relativa y su solubilidad en la fase estacionaria. Los componentes más solubles son retenidos más tiempo en la fase estacionaria y los menos solubles atraviesan con mayor rapidez la columna.³⁷

La resolución de una mezcla en sus componentes es función de:

- Longitud y diámetro de la columna.
- Soporte específico y concentración de la fase estacionaria.
- Naturaleza y velocidad del gas portador.
- Tamaño de la muestra.
- Propiedades físicas y químicas de los componentes de la mezcla.

Cada componente de la mezcla es detectado a un tiempo específico y característico en unas determinadas condiciones de trabajo (Tiempo de Retención, T_r). El tiempo de retención es equivalente a la R_f en cromatografía en placa fina y se define como “el tiempo transcurrido desde la introducción de una muestra en la columna hasta que sale de ella y es detectada”. La detección de la señal puede conseguirse con los detectores:

- Conductividad térmica
- Ionización de llama (FID)
- Captura electrónica
- Nitrógeno – fósforo

La señal es amplificada electrónicamente y registrada como una serie de picos, obteniéndose así un cromatograma. El análisis cualitativo se basa en los tiempos de retención para cada pico, mientras que la intensidad de la señal (en área de pico o altura de pico) es función de la concentración de cada componente. Así es posible la cuantificación mediante la utilización de patrones de concentración conocida, en cualquiera de las modalidades normalmente empleadas (patrón interno, curva de calibración).

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



La cromatografía de gases representa sin duda una de las más importantes herramientas con que se cuenta desde su introducción hasta hoy día, por las ventajas que presenta. La precisión de un análisis por gas – cromatografía se sitúa por término medio alrededor de $\pm 2\%$, con un límite de sensibilidad de aproximadamente 1–5 $\mu\text{g/mL}$.³⁷

Reactivos

Hidróxido de Sodio 10 N
Terbutilmetil éter (grado reactivo analítico)
Sulfato de sodio anhidro
Difenilamina (1000 ppm = 1 mg/mL en MeOH como estándar interno (EI)).

Equipo

Agitador mecánico
Centrífuga
Congelador

1. Preparación de la muestra

El método consiste en una extracción líquido – líquido con terbutilmetil éter (TBME) de la muestra alcalinizada y su posterior análisis por cromatografía de gases con detector de nitrógeno – fósforo. Este método es útil para detectar drogas de abuso, por ejemplo: MDA, anfetamina, metilamfetamina y fenilpropanolamina.

2. Parámetros cromatográficos

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

Inyector

- Programa de temperatura 250°C
- Modo: Split 1:10
- Presión 9.2
- Flujo total 8.4
- Flujo total del split 6 mL/min.
- Gas saber 20 mL/min por 2 minutos

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



Columna

- Columna Ultra HP1 metil siloxano (12 m de largo x 0.2 mm de diámetro interno x 0.33 um de espesor de película)
- Presión constante 9.2 psi
- Flujo en la columna: 0.6 mL / 7min.

Detector

- Temperatura 300°C
- Flujo de H₂ : 3 mL / min

Horno

- Temperatura inicial 90°C – 10°C / min, hasta 180°C – 30°C / min. Hasta 300°C
- Tiempo de corrida: 18 min.

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



5.3.4 CROMATOGRAFIA DE GASES ACOPLADA A ESPECTROFOTÓMETRO DE MASAS (GS / MS)

Extracción

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

Otro procedimiento, aunque más tardado es la extracción con cloroformo: isopropanol (9:1) después de la adición de NaOH a la orina, se centrifuga y se separa la fase orgánica que se concentra por evaporación. Estas extracciones son eficientes en un 53 y 65% para anfetaminas y metanfetaminas respectivamente. Aunque estos porcentajes son bajos, la concentración de anfetaminas encontradas en la orina generalmente son altas.⁴¹

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

Se han reportado recuperaciones de 78% al 87% para anfetaminas y metanfetaminas utilizando Detectabuse (Biochemical Diagnostics) que emplea la extracción por columna. Usando la extracción Bond Elut Certify en columna, se llega a recuperar entre el 66 y 81% de las anfetaminas y metanfetaminas.

Los autores determinan que las extracciones de baja eficiencia son debidas a la evaporación de anfetaminas y metanfetaminas, y son mejores que la extracción por columna, en la que después de la elusión en la columna, el extracto orgánico es concentrado y reconstituído en 1-clorobutano y lavado con NaOH 1 M. Esta adición asegura una extracción pura. El método es efectivo en la extracción de MDMA en orina con recuperación del 95%.⁴¹

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

La orina o las muestras gástricas son extraídas con solventes orgánicos a un pH determinado, seguido por un análisis mediante cromatografía de capa delgada. Simultáneamente se realizan pruebas de enzimoimmunoanálisis. Los resultados positivos se confirman mediante técnicas especialmente elegidas.⁴¹

⁴¹ Rodger J, Foltz TL. GC / MS analysis of body fluids for drugs of abuse. CRC Press INC. 1995. p. 19-28.



Derivatización

Las anfetaminas y metanfetaminas pueden analizarse por GC / MS con derivatización. De esta forma se mejoran las fracciones iónicas y se logran obtener iones característicos para aminas primarias y secundarias y ello permite la estabilidad de las moléculas en el proceso de separación por cromatografía.

Se han realizado derivatizaciones con anhídrido heptafluorobutírico (HFBA), adicionándolo a la muestra extraída manteniendo con una incubación de 20 minutos utilizando 25 μ L de HFBA, se obtienen resultados de 50 μ L de anfetamina, si se aumenta el tiempo de incubación o la concentración no incrementa la producción de productos derivados.⁴¹

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

Todas las técnicas de identificación de drogas de abuso, tanto pruebas presuntivas como confirmativas son una herramienta útil para determinar resultado en un peritaje en muestras biológicas principalmente en orina, para apoyar en el esclarecimiento de los hechos en procesos legales.⁴¹

⁴¹ Rodger J, Foltz TL. GC / MS analysis of body fluids for drugs of abuse. CRC Press INC. 1995. p. 19-28.



CAPITULO 6

ANÁLISIS QUÍMICO

-

TOXICOLOGICO



6. ANÁLISIS QUÍMICO-TOXICOLÓGICO

La investigación toxicológica es el conjunto de procedimientos analíticos que tienen por objeto el aislamiento, identificación y determinación cuantitativa de los tóxicos, tanto en vivo como en el cadáver, con la finalidad de permitir el diagnóstico y esclarecimiento de los hechos.³⁷

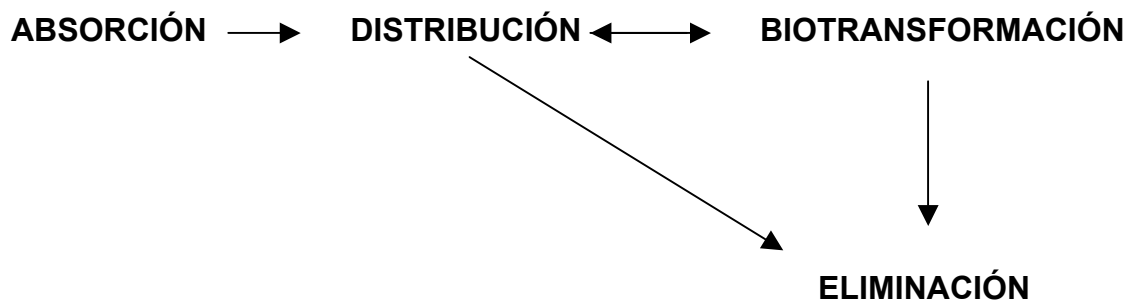
El toxicólogo forense debe ser capaz de detectar cualquier sustancia química (exógena) presente en el material biológico objeto del estudio.

Normalmente un “análisis toxicológico completo” a ciegas, para detectar la presencia de cualquier sustancia extraña, no se realiza, y tampoco es solicitado en tales términos, especialmente si existe una buena comunicación entre el patólogo, el investigador y el toxicólogo analista. Cada caso tiene sus peculiaridades y el soporte toxicológico requerido debe ser planteado y solicitado adecuadamente.

Frecuentemente se plantea en toxicología forense la identificación de un compuesto o sustancia (tabletas, cápsulas, drogas de abuso, restos de jeringa, etc.). La petición de un análisis toxicológico, en definitiva, debe ser lo más específica posible.

6.1 METABOLISMO DE LOS TÓXICOS

Para estudiar correctamente la situación, se debe tomar en cuenta la cinética del tóxico en el organismo por medio del siguiente esquema:



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

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

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



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

6.2 FACTORES QUE AFECTAN EL METABOLISMO DE LOS TÓXICOS

Son de especial importancia los siguientes:

- 1) **Vía de entrada:** El metabolismo de un tóxico depende a veces de la vía de entrada, en particular, cuando la administración se hace por vía oral o intravenosa. Esto puede influir en los niveles de la sustancia y sus metabolitos en sangre, tejido y excretas.

Un tóxico administrado por vía oral, puede seguir una ruta metabólica distinta que el administrado parenteralmente y en especial por vía intravenosa. La razón está en que, al administrar oralmente el tóxico, se va a encontrar con:

- a) Enzimas gastrointestinales secretadas al intestino.
- b) Flora intestinal que puede metabolizar algunos xenobióticos.
- c) Enzimas de la mucosa gastrointestinal durante la absorción.
- d) Acidez gástrica que pueden modificar algunos compuestos.

En la administración intravenosa, el compuesto llega al torrente circulatorio directamente y evita el metabolismo en el tubo gastrointestinal, a menos que posteriormente sea excretado por la bilis.

- 2) **pH urinario:** Algunos tóxicos originan en su metabolismo productos de conjugación muy polares, como glucurónidos, sulfatos y derivados de aminoácidos, que son ácidos fuertes, casi totalmente ionizados al pH corporal y fácilmente excretados por el riñón por intermedio de una combinación de filtración glomerular, secreción tubular activa y poca o nula reabsorción pasiva. Su excreción es independiente del pH, pero en la mayoría de los tóxicos son ácidos y bases débiles, y en tal caso, la excreción y la extensión de su metabolismo dependen estrechamente del pH urinario (ver cuadro 10).³⁷

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



COMPUESTO	pH URINARIO	EXCRECIÓN DE PRODUCTO SIN TRANSFORMAR (%)
Anfetamina	5	57
Anfetamina	8	3
Metanfetamina	5	63
Metanfetamina	8	2
Efedrina	Acido	90
Efedrina	Básico	27

Cuadro 10. Excreción de anfetaminas dependiente del pH.

6.3 CONSECUENCIAS ANALÍTICAS DEL METABOLISMO

Es de gran importancia realizar los siguientes planteamientos:

1.- Qué se busca: Dependiendo de la intensidad y tipo de metabolismo, puede aparecer en los fluidos o tejido en su forma original o como productos de transformación (metabolitos) libres o conjugados con diferentes compuestos.

2.- Dónde se debe buscar: Las propiedades físico-químicas del tóxico y sus metabolitos de un mismo compuesto determinan una distribución característica según los casos y la conveniencia de realizar la investigación en orina, sangre, etc., las principales muestras de fluidos biológicos para el análisis toxicológico se describen en el cuadro 11.

3.- Cómo buscar: Una vez que se sabe que compuestos hay que investigar y dónde se realiza su búsqueda, se pueden elegir las condiciones óptimas para su extracción.³⁷

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



6.4 PRINCIPALES MUESTRAS PARA EL ANÁLISIS TOXICOLÓGICO

Las muestras usadas con mayor frecuencia son: contenido gástrico, orina, sangre, hígado, bilis, cerebro y riñones.

A continuación se describen los tipos de muestras que pueden ser utilizadas para el análisis toxicológico.

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

Cuadro 11. Principales muestras de fluidos biológicos para el análisis toxicológico.^{45, 46}

⁴⁵ Villanueva E, Cañadas A. Investigación toxicológica en: Gisbert C. Medicina legal y toxicológica. Masson – Salvat. 4ª. Edición. P 576-86.1985

⁴⁶ Contreras FA, Estudio sobre implementación de técnicas analíticas rápidas de toxicología para guardias bioquímicas y laboratorios de mediana complejidad. 1987.



6.5 PROCEDENCIA DE LAS MUESTRAS

6.5.1 Muestras procedentes de un sujeto vivo

Los objetivos que se persiguen en el terreno médico-legal mediante el análisis de este tipo de muestras son:

- Comprobar un estado tóxico y su pronóstico o circunstancias.
- Detectar el consumo de drogas de abuso.
- Establecer el diagnóstico de enfermedades que interesen con fines judiciales.

La normativa recomendable es la siguiente:

1.- Sangre total sin coagular

- *Conservador:* 2 gotas de heparina o de solución al 10% de fluoruro sódico o EDTA – K₂ por cada 5 mL de sangre.
- *Cantidad:* como mínimo 20 mL para la investigación toxicológica general (screening) y la posterior confirmación y cuantificación del tóxico.

2.- Orina

- *Conservante:* no debe añadirse ningún conservador o, en todo caso, azida sódica (1% p/v). Conservar en frío.
- *Cantidad:* un mínimo de 50 mL para “screening” general de tóxicos y posibles determinaciones especiales. En general no se requiere de orina de 24 horas.

Las muestras serán dispuestas en recipientes de tamaño adecuado, perfectamente limpios, secos y cerrados herméticamente. En el caso particular de las drogas de abuso debe vigilarse estrechamente la recolección de muestras y su envío al laboratorio para garantizar que la muestra analizada corresponde al individuo en cuestión y no ha sido alterado en algún modo.³⁷

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



6.5.2 Muestras procedentes de autopsia

En los casos en los que se desconoce totalmente la naturaleza del tóxico a investigar, es preciso remitir al laboratorio las siguientes muestras:

- Un frasco seco con sangre en una cantidad de unos 100 mL.
- Un recipiente con el estómago y su contenido además de vómitos y lavados gástricos que en el tratamiento de urgencia se hicieran con agua sola.
- Un frasco de orina, toda cuanto se pueda extraer.
- Un recipiente con cerebro (aproximadamente 100 g).
- Un recipiente con hígado (aproximadamente 100 g).
- Un recipiente con la vesícula biliar.
- Un recipiente con una cuña renal (aproximadamente 100 g).
- Un recipiente con pulmón (aproximadamente 100 g).
- Cuando se sospecha de intoxicaciones crónicas, deberán recogerse muestras de cabello, uñas o huesos.

Observaciones:

- Nunca se añadirán agentes conservadores a las muestras, excepto en la sangre para la determinación de alcohol etílico y disolventes, que llevarán fluoruro sódico.
- Nunca se conservarán en formol muestras de vísceras destinadas al análisis químico-toxicológico, reservándose aquel para muestras en que interese el estudio histopatológico.³⁷

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



6.5.3 Muestras procedentes del lugar de los hechos

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

En caso de que las muestras aparezcan adheridas a soportes móviles y ello sea posible, no se desprenderán de aquellos y se enviará el conjunto.³⁷

6.6 ORIENTACIÓN DEL ANÁLISIS TOXICOLÓGICO.

Dada la complejidad de los problemas analíticos toxicológicos y el gran número de tóxicos que en la práctica dan lugar a intoxicaciones, es necesario facilitar al perito toxicológico todos los datos que tienden a simplificarlos. Con este fin, debe remitirse al laboratorio de análisis toxicológicos información detallada de todos los antecedentes que puedan orientar a la investigación. Se deben incluir los antecedentes sumariales, los datos anatomopatológicos resultantes de la autopsia médico-legal, la sintomatología con la que cursó la presunta intoxicación, el diagnóstico clínico del médico que trató al enfermo y el tratamiento, los hallazgos en el lugar en que se encontró a la víctima y las declaraciones de los familiares, compañeros o vecinos del presunto intoxicado incluso, si el médico forense ha llegado a un diagnóstico provisional del tóxico responsable, debe hacerse constar. Todos estos datos facilitarán en forma considerable la investigación toxicológica, dirigiéndose de modo preferente la marcha analítica hacia el tóxico o el grupo de tóxicos, entre los que se halla probablemente la solución del problema planteado.⁴⁵

6.7 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Uno de los problemas más difíciles con que se encuentra el toxicólogo forense es la interpretación de los resultados analíticos. Debe tomarse en cuenta que el resultado de un análisis toxicológico no debe tomarse en un sentido matemático absoluto, sino que debe interpretarse de acuerdo con el conjunto de datos y circunstancias que acompañan cada caso particular. En la interpretación cabe considerar, en primer lugar la posibilidad de que no se detecte el tóxico responsable de la intoxicación. Esto puede deberse a tres causas:

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.

⁴⁵ Villanueva E, Cañadas A. Investigación toxicológica en: Gisbert C. Medicina legal y toxicológica. Masson – Salvat. 4ª. Edición. P 576-86.



- Defectos en el método analítico utilizado, principalmente en la extracción y también en la detección si las técnicas no eran suficientemente sensibles.
- La descomposición del tóxico durante el almacenamiento de las muestras, bajo la influencia de varios factores.
- Que el tóxico se haya eliminado antes de producirse la muerte y colectarse las muestras.

Por otro lado, aunque se consiga detectar un tóxico y se llegue a un resultado cuantitativo, la interpretación puede ser difícil por varias razones.

El primer paso en la interpretación consiste normalmente en comparar los niveles del tóxico detectado con valores terapéuticos y letales existentes en la bibliografía o acumulados de la propia experiencia. Este procedimiento puede dar una primera indicación sobre las consecuencias de la presencia de un tóxico en el organismo.

Pero existen discrepancias importantes entre los valores para las dosis tóxicas estimadas por diferentes autores, así como entre las concentraciones tóxicas y el estado clínico de un sujeto.

Dichas discrepancias obedecen a diversas causas:

- Insuficiente soporte estadístico de los datos referentes a concentraciones tóxicas y letales.
- Diferencias en los valores de concentraciones tóxicas en las distintas muestras: sangre total, plasma, suero hígado, etc. A veces se confunden los datos de sangre total – suero – plasma, cuando en la práctica pueden ser muy diferentes y, por tanto, no comparables.
- Diferencias individuales en la sensibilidad de un tóxico por causas genéticas, metabólicas o circunstanciales.
- Interacciones entre tóxicos. Este factor representa un obstáculo importante para la interpretación del análisis toxicológico, ya que existe la posibilidad de que haya una potenciación de efectos (sinergismo) o un antagonismo. La interacción de dos o más tóxicos con actividad depresora del sistema nervioso central, por ejemplo, puede originar la muerte, aunque ninguno de los dos por separado alcance niveles considerados tóxicos.
- Diferencias de sensibilidad y exactitud en las técnicas analíticas empleadas.

Se debe hacer énfasis en la necesidad de un estudio minucioso de todos los datos disponibles en un caso concreto y de la estrecha colaboración entre analista, anatomopatólogo forense e investigadores para una correcta interpretación del resultado de un análisis toxicológico.



CAPITULO 7

DELITOS CONTRA LA SALUD



7. DELITOS CONTRA LA SALUD

El fenómeno del narcotráfico es considerado actualmente como un problema de seguridad nacional; su combate, real o disfrazado, requiere la suma de considerables recursos humanos, técnicos, económicos. Desafortunadamente, depende más de las limitantes y las condicionantes extranjeras que de la buena voluntad y falta de oficio político de nuestros gobernantes.

Observación preliminar

Delitos comprendidos que en el Título Séptimo Capítulo I, artículos 193 a 199 del antes denominado *Código Penal para el distrito Federal en Materia de Fuero Común, y para toda la República en Materia de Fuero Federal*, pero que a raíz de las reformas en materia penal de 1999 dichos delitos fueron derogados según publicación de la Gaceta Oficial del Distrito Federal de fecha 17 de septiembre de 1999, tal y como aparece en el actual *Código Penal para el Distrito Federal*.

En la exposición de motivos de fecha 23 de agosto de 1999, la Asamblea Legislativa del Distrito Federal, I Legislatura, justificó extraer el referido articulado del *Código Punitivo*, en virtud de su contenido refiere a delitos de naturaleza federal.

7.1 CONCEPTOS

Droga: Deriva de la voz anglosajona “Drug”, que significa “seco”, “árido”.

“El nombre genérico de ciertas sustancias minerales, vegetales o animales que se emplean en la medicina, en la industria o en las bellas artes o bien una sustancia o preparado medicamentoso de efecto estimulante, deprimente o narcótico” (Dicc. De la lengua española)

“Droga es toda sustancia que por el consumo repetido provoca en el hombre un estado de intoxicación periódica perjudicial para él y para la sociedad”

“Toda sustancia que cuando se introduce en un organismo vivo puede modificar una o varias funciones” (OMS).

“Se entiende por drogas, las sustancias naturales o sintéticas incluídas en las listas I y II de los anexos al convenio único del 30 de marzo de 1961 sobre estupefacientes” (Derecho Internacional actual).



Fármaco: Etimológicamente, deriva del latín “*farmacum*”, o sea, lo que se asemeja a medicamento.

Son fármacos naturales los que provienen de vegetales o animales, y sintéticos, cuando su origen se da en el laboratorio a partir de sustancias distintas en su estructura química característica y semisintéticas a raíz de ser obtenidos químicamente de otros productos naturales.

Fármaco es cualquier sustancia capaz de modificar los sistemas biológicos en sus componentes estructurales y funcionales. Su empleo es clínico cuando abarca tanto el diagnóstico, pronóstico y curación, y experimental cuando se trata de conocer su influencia en los fenómenos biológicos.

Psicotrópicos o Neurotrópicos: Son aquellas sustancias que provocan en el sujeto que las ingiere un cambio en la psique, una deformación de la misma. Ej. LSD, mescalina, hongos alucinantes, anfetaminas, etc.

Al igual que los estupefacientes, los psicotrópicos pueden crear dependencia física o psicológica y comprenden tres tipos: psicolépticos, psicoanalépticos y psicodislépticos.

Clasificación de las sustancias psicotrópicas:

- Las que tienen valor terapéutico escaso o nulo y que por ser susceptibles de uso indebido o abuso, constituyen grave problema para la salud pública. Ej: mescalina, psolicina, hongos alucinantes.
- Las que tienen algún valor terapéutico, pero representan peligro grave para la salud pública. Ej: Anfetamina, fenetilina, secobarbital.
- Las que tienen valor terapéutico y representan grave riesgo para la salud pública. Ej: Brotizolam, diazepam, clobazam.
- Las que tienen amplios usos terapéuticos y constituyen un problema menor para la salud pública. Ej: barbital, cafeína, buspirona.
- Las que carecen de valor terapéutico y se utilizan corrientemente en la industria, mismas que se determinarán en las disposiciones reglamentarias correspondientes.

Narcóticos: Son los estupefacientes, psicotrópicos y demás sustancias o vegetales que determinen la Ley General de Salud, los convenios y tratados Internacionales de observancia obligatoria en México y los que señalen las demás disposiciones legales aplicables en la materia.

Por narcóticos también se entienden los estupefacientes, psicotrópicos y demás sustancias susceptibles de producir dependencia física o psíquica, que se incluyan en las listas que la autoridad sanitaria debe elaborar con este fin y actualizar periódicamente.



Tráfico ilícito: Comprende el cultivo o cualquier tráfico de estupefacientes contrario a las disposiciones de las leyes o convenios.

Fabricación: Abarca todos los procedimientos distintos de la producción, que permitan obtener estupefacientes, incluidas la refinación y la transformación de unos estupefacientes en otros.

Cultivo: El Poder Judicial de la Federación considera que es una modalidad en la que, entre la siembra y la cosecha, existe un periodo de cuidados en el desarrollo de las plantas que hacen posible una producción destinada a las actividades del narcotráfico.

Tenencia: En materia de narcóticos, es la posesión de drogas tóxicas o estupefacientes en condiciones tales que por su cantidad o circunstancias puede inferirse que se destinaba a un tráfico ilícito, oneroso o gratuito.

Posesión: Es un elemento configurativo del delito contra la salud y no necesariamente refiere a que el agente lleve la droga consigo mismo, sino que ésta se encuentre bajo su control personal y dentro del radio de acción de su disponibilidad.

Farmacodependiente: Es todo individuo que sin fin terapéutico tenga el hábito o la necesidad de consumir algún estupefaciente o sustancia psicotrópica.

Adicción: Desde el punto de vista farmacológico, es sinónimo de dependencia física y consiste en un estado de adaptación biológica que se manifiesta por trastornos fisiológicos más o menos intensos cuando se suspende bruscamente la droga (síndrome de abstinencia).

Narcotráfico: Es la realización de aquellas conductas que, en los referentes a drogas, prohíbe la norma jurídica, ya en Tratados internacionales, ya en el Código punitivo, ya en la ley sanitaria.

Delitos en materia de narcóticos: Refiere a toda conducta por la cual, se pretende o se logra el consumo, el tráfico, la producción, la tenencia y el proselitismo en el uso de las drogas y/o narcóticos prohibidos por las leyes aplicables.



7.2 NATURALEZA JURÍDICA

La naturaleza jurídica del delito en comento consiste, como su nombre lo indica, en el tráfico, producción, tenencia, proselitismo y todo acto relacionado al narcotráfico. El bien jurídicamente tutelado es la *salud pública*.

El artículo 193 del Código Penal del Distrito Federal (CPDF) estima como narcóticos a los estupefacientes, psicotrópicos y demás sustancias o vegetales que determinen la Ley General de Salud , los Convenios y Tratados internacionales de observancia obligatoria en México y los estipulados por las demás disposiciones legales aplicables en materia.

7.2.1 DEFINICIÓN LEGAL

Las hipótesis de la comisión del delito considerado como tipo o base se expresan en el numeral 194 el cual contempla las situaciones siguientes:

- La fracción primera refiere al activo que produzca, transporte, trafique o comercie, suministre aún gratuitamente, o prescriba alguno de los narcóticos señalados en la *Ley General de Salud*.
- La fracción segunda refiere a quien introduzca o extraiga del país alguno de los narcóticos referidos, aunque fuere en forma momentánea o en tránsito.
- La fracción tercera hace referencia al aporte de recursos económicos o de cualquier otra especie, o colabore de cualquier manera al financiamiento, supervisión o fomento para posibilitar la ejecución de alguno de los delitos relacionados con el narcotráfico.
- La fracción cuarta alude a quien realice actos de publicidad o propaganda para que sea consumida cualquiera de las sustancias a que refiere la *Ley General de Salud*.

El artículo 194 señala que, además de las penas previstas para las acciones que preceden, se les privará del cargo o comisión e inhabilitación para ocupar otro, hasta por 5 años, a los servidores públicos que, en ejercicio de sus funciones o aprovechamiento de su cargo, permitan, autoricen o toleren cualesquiera de las conductas señaladas en dicho precepto.

El artículo 195 estipula una punibilidad para quien posea alguno de los narcóticos sin la autorización correspondiente a que refiere la *Ley General de Salud*, siempre y cuando esa posesión sea con la finalidad de ejecutar alguna de las conductas señaladas en dicho precepto.



7.2.2 LEY GENERAL DE SALUD

La Ley General de Salud se compone de 18 títulos, de los cuales el undécimo en sus Capítulos V y VI refieren a los estupefacientes y psicotrópicos.

Los artículos 234 a 243 refieren al concepto, procedimiento, prescripción, surtido y la preparación de estupefacientes.

El Capítulo VI refiere a las sustancias psicotrópicas (concepto, medidas de control y vigilancia que deben adoptar las autoridades sanitarias, etc.)



CAPITULO 3

CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES GENERALES DE LOS ANÁLOGOS ANFETAMINICOS



3. CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES GENERALES DE LOS ANÁLOGOS ANFETAMÍNICOS

Esta denominación agrupa a un conjunto de fármacos simpaticomiméticos y estimulantes del Sistema Nervioso Central, cuyo patrón propiamente dicho lo constituyen las anfetaminas, sustancias derivadas de la fenilisopropilamina .

Los derivados anfetamínicos incluyen a la anfetamina y las diferentes sustituciones sobre el nitrógeno, como en el caso de la metanfetamina y la metilendioximetanfetamina.¹³

3.1. ANFETAMINA

3.1.1. Propiedades físicas y químicas

La anfetamina es un líquido con olor característico a amina (similar a la orina del ratón), de carácter alcalino. En su presentación farmacológica, se tienen sales como: sulfato de anfetamina y fosfato de anfetamina. Son sales cristalinas de color blanco, que desprende un olor característico aminado suave, su pKa es de 9.9.⁴

En el Cuadro 3 se resumen las características físicas y químicas de la anfetamina y sus derivados.

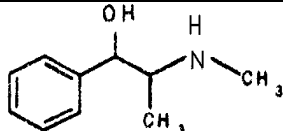
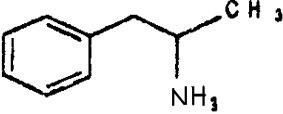
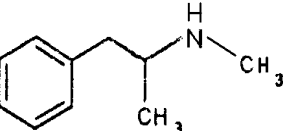
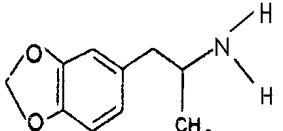
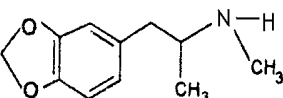


Fig 1. Presentaciones diversas de tabletas de anfetaminas

¹³ Amphetamines medical information. www.grugbase.co.za/data/medinfo/amphetam.htm.

⁴ Colado MI, Fernández PL. MDMA (éxtasis): Farmacología y toxicología. En BobesJ, eds. Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. España; Ediciones en Neurociencias; 1990.



NOMBRE	ESTRUCTURA QUÍMICA	NOMBRE QUÍMICO	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	PUNTO FUSIÓN	pH	pKa
Efedrina C ₁₀ H ₁₅ NO Peso Molecular 165.24 g		α -1-metilamonio Etilbencilalcohol 2-metilaminopropano α-1-metilaminoetilbenceno metanol	Cristales blancos. Soluble en agua, alcohol al 95%, cloroformo e insoluble en éter.	79°C	6	9.6
Anfetamina C ₉ H ₁₃ N 135.20 g		α-metilbencenoetamina dl-α-metilfenetilamina 1-fenil-2-aminopropano β-aminopropilbenceno	Cristales blancos. Soluble en agua, alcohol, éter, cloroformo y soluciones ácidas.	200- 203°C	4	9.7- 9.9
Metanfetamina C ₁₀ H ₁₅ N 149.24 g		d-N-metilamfetamina d-dioxiefedrina d-desoxyefedrina 1-fenil-2-metilaminopropano d-fenilisopropilmetilamina metil-β-fenilisopropilamina	Cristales solubles en agua , alcohol, cloroformo. Insoluble en éter.	170- 175°C	Base débil	10.1
Metilendioxianfetamina (MDA) C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ 179.22 g		α-metil-1,3-benzodioxol-5- etanamina 3,4-metilendioxianfetamina 3,4- metilendioxifenilisopropilamina	Cristales solubles en cloroformo y ácido acético	180- 181°C	Base débil	Base débil
Metilendioximetanfetamina (MDMA) C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ 193.25 g		3,4-metilendioximetanfetamina N-metil-3,4- metilendioxifenilisopropilamina d-desoxyefedrina	Cristales solubles en isopropanol-éter	100- 110°C	Base débil	9.9

Cuadro 3. Propiedades físicas y químicas de la Anfetamina y sus derivados. ^{14,15,16,17}

¹⁴ Cabrera Br, Mencias Re, Cabrera FJ. Toxicología de los psicofármacos Ed. Mosby/ Doyma libros, 1994. p. 251.

¹⁵ Index Merck and Encyclopedie of chemicals drug an biologicals. Twelfth edition. Published

¹⁶ Clarke EGC. Isolation an Identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. 1986. p. 349, 350, 584, 585, 766, 767.

¹⁷ Clarke EGC. Isolation an Identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. 1974. p. 140, 141, 192, 193.



Las anfetaminas son utilizadas para:

- Sentirse con mayor energía y alerta.
- Produce pérdida del apetito (anorexia) por lo que algunos médicos las prescriben para ayudara los pacientes a perder exceso de peso.
- Produce estados de euforia y paranoia.⁴

Como cualquier otra droga puede producir dependencia física y psicológica.⁴

3.1.2 Acciones farmacológicas

La anfetamina corresponde químicamente a la forma racémica beta-fenilisopropilamina, que tiene acción estimulantes sobre el SNC, y acciones periféricas tipo alfa y beta como el resto de las drogas simpaticomiméticas de acción indirecta. Las formas dextro son más activas sobre el SNC, mientras que las levo poseen más efectos periféricos. A diferencia de la noradrenalina, es efectiva por vía oral y sus efectos duran varias horas.

Las anfetaminas presentan una buena absorción a través de las membranas biológicas, ya que en su molécula no tienen el grupo catecol y las hace menos hidrosolubles. Atraviesan la barrera hematoencefálica y placentaria. No son metabolizadas por las monoaminoxidasas (MAO) ni por las catecol-o-metil transferasas (COMT), aumentando de esta manera la duración de sus efectos en el organismo. Se eliminan por la orina entre un 15-50% en forma libre, de ahí que a veces los drogadictos ingieran la propia orina.¹

Dado que pertenecen al grupo de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, facilitan la liberación de neurotransmisores (noradrenalina y dopamina fundamentalmente) de sus depósitos intraneuronales. De hecho, las anfetaminas no producen efectos, si previamente se destruyen las terminales nerviosas o se vacían los depósitos. Las acciones periféricas de las anfetaminas parecen ser debidas a la liberación de noradrenalina y adrenalina, mientras que las centrales se encuentran directamente relacionadas con la liberación de dopamina.

Las anfetaminas presentan el fenómeno conocido como taquifilaxia (tolerancia aguda), que consiste en que la administración continua de dosis produce cada vez respuestas menores, que incluso puede llegar a que no exista respuesta si la administración es muy continua. Tras un intervalo prolongado en el cual no se administren anfetaminas se puede recuperar nuevamente la respuesta. La explicación de este fenómeno se halla en su propio mecanismo de acción; si las administraciones son continuas y próximas unas a otras se producirá un progresivo vaciamiento de los neurotransmisores adrenérgicos y dopaminérgicos, que pueden llegar al vaciamiento completo.¹

En el cuadro 4 se presenta la farmacocinética de las anfetaminas.

⁴ Colado MI, Fernández PL. MDMA (éxtasis): Farmacología y toxicología. En BobesJ, eds. Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. España; Ediciones en Neurociencias; 1990.

¹ Lorenzo P, Laredo JM. Drogodependencias Ed. Médica Panamericana; Madrid 1998.



FARMACOCINÉTICA COMPARADA DE LA ANFETAMINA Y SUS DERIVADOS							
SUSTANCIA ADMINISTRADA POR VIA ORAL	CARACTERÍSTICAS LIPOSOLUBLES	METABOLISMO HEPÁTICO POR LA VIA DEL CITOCROMO P450 Y OTRAS ISOENZIMAS QUE PRODUCEN LOS METABOLITOS		CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA MAXIMA	T ½ (HORAS)	DURACIÓN DEL EFECTO	ELIMINACIÓN EN ORINA DE FORMA INALTERADA
ANFETAMINA	Atraviesa barrera hematoencefálica y placenta	p-hidroxiefedrina Ac. Benzoico	0.4% 23%	2 horas como máximo	6 - 12	Desde 30 a 45 minutos hasta 4 a 6 horas	15 – 20%
METANFETAMINA	Atraviesa barrera hematoencefálica y placenta	p-hidroxiefedrina hidroxiefedrina anfetamina	15% 7%	2 horas	10 – 15	Desde 30 a 45 minutos hasta 4 a 6 horas	40 – 45%
MDMA	Atraviesa barrera hematoencefálica y placenta	Metilendioxfanfetamina (MDA) Dihidroxi metanfetamina (HHMA) 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA) 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA)	5-10% 60-70%	1 – 2 horas	9	Desde 30 a 45 minutos Hasta 4 a 6 horas	20 – 50%

Cuadro 4. Características farmacocinéticas de la anfetamina y sus derivados ^{7,14,24,42,43,44}

⁷ Rreixa F, Soler PA. Toxicomanias, Un enfoque multidisciplinario. Barcelona 1981.

¹⁴ Cabrera BR, Mencias RE, Cabrera FJ. Toxicología de los psicofármacos. Editorial Mosby / Doyma libros. 1994. p. 251.

²⁴ Magí F, Pere NR, De la Torre R, y cols. Condiciones adictivas. En: Farmacología Clínica de la 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis). Sumario – Martes 27 de noviembre 2001. 1 (1). Unidad de farmacología. Instituto Municipal de Investigación Médica (IMAS – IMIM). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

⁴² Korenman SG, Barchas JD. Biological basis of substance abuse. Oxford University Press. New York. 1993. p. 299-307.

⁴³ Berger PA, Ciaranello RD. Psychopharmacology from theory and practice. New York. 1977. p. 334-39.

⁴⁴ Bueno JA, Sabanes F, Salvador L. Psicofarmacología clínica. Salvat editores. España. 1985. p. 291-95.



Las acciones farmacológicas de la anfetamina se pueden agrupar fundamentalmente en: aquellas que se desprenden de su acción en las uniones neuroefectoras del simpático y las que son consecuencia de su acción a nivel de sistema nervioso central, mientras que las formas *l* son más activas a nivel periférico.

Aparato cardiovascular: La anfetamina produce vasoconstricción periférica, y como resultado de ello, un aumento de la presión arterial tanto sistólica como diastólica. Aumenta la frecuencia cardiaca por acción betaadrenérgica. El isómero levógiro es más potente que el dextrógiro. A dosis elevadas produce arritmias.

Músculo liso ocular: La anfetamina por acción alfaadrenérgica contrae el músculo radial del iris, dando lugar a una midriasis y a un aumento de la presión intraocular. La vasoconstricción se opone al aumento de la presión intraocular puesto que disminuye su producción.

Músculo liso del aparato digestivo: La administración de anfetamina produce una disminución del tono y del peristaltismo de la musculatura gastrointestinal, disminuyendo, por otra parte, las secreciones.

Músculo liso bronquial: Relaja la musculatura lisa bronquial, puesto que posee una ligera acción beta adrenérgica, pero el efecto no es notable.

Músculo liso vesical: La anfetamina contrae el esfínter de la vejiga, dificultando de esta manera la micción. De ahí que se haya utilizado para tratar la enuresis e incontinencia. Pueden aparecer dolor y dificultad en la micción tras la ingesta de anfetaminas.¹

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



3.1.3 Farmacocinética

Aunque las grandes dosis de anfetaminas aumentan marcadamente el consumo de oxígeno en los animales, las dosis terapéuticas convencionales no provocan cambios o producen un ligero aumento del metabolismo por su acción beta adrenérgica.

Acciones centrales: Produce una estimulación intensa del sistema nervioso central. Se cree que es debido a la estimulación cortical y posiblemente a la estimulación del sistema activador reticular. El d-isómero es tres o cuatro veces más potente que el l-isómero para provocar efectos excitatorios en el SNC.

Los efectos psíquicos de las anfetaminas dependen de la dosis y del estado mental y personalidad del individuo. La administración oral de 10 a 30 mg de anfetamina origina en el individuo una sensación de bienestar, confianza, autosatisfacción, autoestima y una disposición de ánimo elevada.

- *Aumento de la actividad psíquica.* Aumenta la capacidad del individuo de concentrarse en tareas concretas. Mejora el rendimiento de sujetos que se encuentran en condiciones desfavorables, dado que se suprime la sensación de fatiga.
- *Aparición de conducta estereotipada.* Caracterizada fundamentalmente por la existencia de movimientos repetitivos que al parecer guarda relación estrecha con la liberación de dopamina.
- *Euforia.* En el hombre aumenta la atención, las ganas de hacer algo y lo hace más comunicativo. Esta acción depende de la respuesta individual.
- *Disminución de la sensación de fatiga.* El hecho de que la sensación de fatiga esté disminuida, no quiere decir que ésta no se presente, con el consiguiente riesgo para el individuo que ha ingerido anfetamina, que no sabe dosificar su esfuerzo y puede terminar en un agotamiento agudo con serias consecuencias para el organismo.
- *Aumento del umbral de sueño.* La anfetamina retrasa la aparición del sueño, pero no puede evitarse indefinidamente. Al suspender el fármaco tras consumos continuos, aparece como fenómeno de rebote, un sueño más profundo y el patrón de sueño puede tardar varios meses en volver a ser normal.
- *Acción analéptica.* Se comporta como analéptico y antagoniza las acciones depresoras del sistema nervioso central de fármacos como los barbitúricos. Estimula la respiración incrementando la amplitud y la frecuencia de los movimientos respiratorios.



- *Disminución del apetito.* Por su acción depresora del apetito, se utiliza en el tratamiento de la obesidad. Actúa sobre el núcleo lateral del hipotálamo, disminuyendo la sensación del apetito. No obstante, aparece rápidamente tolerancia al fármaco, siendo necesario aumentar la dosis para producir el mismo efecto, con el riesgo de habituación que ello genera. El efecto de la anfetamina es insuficiente para disminuir el peso de modo continuo si no hay una disminución en la ingesta de alimento.¹

La mayoría de los efectos a nivel de sistema nervioso central (anorexígeno, aumento de la atención y estimulación motora), están mediados por un aumento en la liberación de noradrenalina. Sin embargo, en los efectos que se observan cuando las dosis son mayores (conductas estereotipadas, estimulación motora, alteraciones de la percepción y otros cuadros psicóticos) se han implicado mecanismos de aumento de liberación de dopamina y de serotonina.



Fig 2. Tabletas de anfetaminas

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



3.1.4 Características Toxicológicas

Los efectos tóxicos de la anfetamina se deben a la exacerbación de los efectos farmacológicos, y por lo general, son producidos por una dosis excesiva.

Aparecen una serie de efectos centrales caracterizados por inquietud, temblor, hiperactividad, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre y euforia en algunas ocasiones. Tras consumos continuos y de grandes dosis de anfetaminas pueden aparecer los siguientes síntomas: confusión, agresividad, cambios en la libido, ansiedad, delirio, alucinaciones paranoides, estados de pánico e intentos de suicidio u homicidio. Fatiga, depresión y una somnolencia profunda aparecen tras la estimulación central.¹

Entre los efectos tóxicos más importantes como resultado de sus efectos periféricos se encuentran: manifestaciones cardiovasculares como cefaleas, rubor, hipertensión, arritmias cardiacas, cuadros de angina y colapso circulatorio; alteraciones en el aparato digestivo con anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales. El cuadro puede terminar con convulsiones, coma y hemorragias cerebrales.

Es difícil determinar la dosis tóxica de anfetamina que produce dichos efectos, ya que existe gran tolerancia. Es raro que aparezcan con menos de 15 mg, aunque existen casos publicados tras la ingesta de 2 mg. Grandes dosis pueden ser toleradas después de consumos crónicos, de hecho, dosis de 400 – 500 mg pueden no ser mortales.

Las anfetaminas producen con cierta frecuencia repercusiones orgánicas graves. El estímulo alfaadrenérgico produce vasoconstricción e hipertensión arterial, y el beta adrenérgico, taquiarritmias.

Las repercusiones sobre el SNC son las más graves. Las convulsiones pueden aparecer como consecuencia directa del efecto estimulante de las anfetaminas sobre el SCN. Contribuyen a agravar la hipertermia y la lesión muscular. La hiperactividad muscular, junto con la diaforesis y la falta de ingesta de líquidos que suele acompañar al consumo de anfetaminas, especialmente si es continuo y mantenido durante varios días, puede producir un trastorno hidroelectrolítico importante, con deshidratación, hemoconcentración, hipo o hiperpotasemia y acidosis metabólica.¹

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.

3.1.5 Origen y síntesis

En los productos que contienen anfetamina y que proceden de la fabricación lícita, esta droga se encuentra en forma de sal de sulfato o fosfato y es comercializada en forma de tabletas, cápsulas, jarabes o elixires.⁴

El sulfato de anfetamina ilícito varía de color; puede presentarse como polvo blanco, rosa, amarillo o pardo, dependiendo del tipo y cantidad de impurezas y adulterantes. Frecuentemente se presenta húmedo, con olor desagradable característico, lo cual es producido por la presencia de residuos de disolventes.¹⁸

Los derivados de la anfetamina se presentan como isómeros puros, o se presentan como mezcla racémica, siendo un isómero potente la forma dextro, y mucho más la forma levo. A fines de los ochentas la mezcla d,l –anfetamina se utilizó para el tratamiento de la narcolepsia e hiperquinesia.¹⁸

Existen doce moléculas de derivados de la anfetamina con actividad biológica o productos de sustitución, los cuales responden a la siguiente fórmula:²³

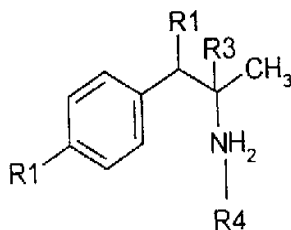


Fig. 3 Fórmula estructural de anfetaminas y derivados.

Donde R1, R2, R3 y R4 = Sitios susceptibles para ser sustituidos por grupos funcionales.

⁴ Colado MI, Fernández PL. MDMA (éxtasis): Farmacología y toxicología. En: Bobes J, eds. Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. España; Ediciones en Neurociencias; 1990.

¹⁸ <http://www.streetdrugs.org>

²³ Salles J, Dierssen M. Neurobiología del abuso de anfetaminas y sustancias derivadas. En: Meana JJ, Barturen F. Psicoestimulantes, cocaína, anfetaminas y xantinas. Instituto Dusto de Drogodependencias. Universidad de Deusto Bilbao. 1993. p. 47-85.



La síntesis de Anfetaminas se lleva a cabo por medio de la siguiente reacción denominada **Reacción de Leukart**.

SÍNTESIS DE ANFETAMINAS

REACCIÓN DE LEUKART

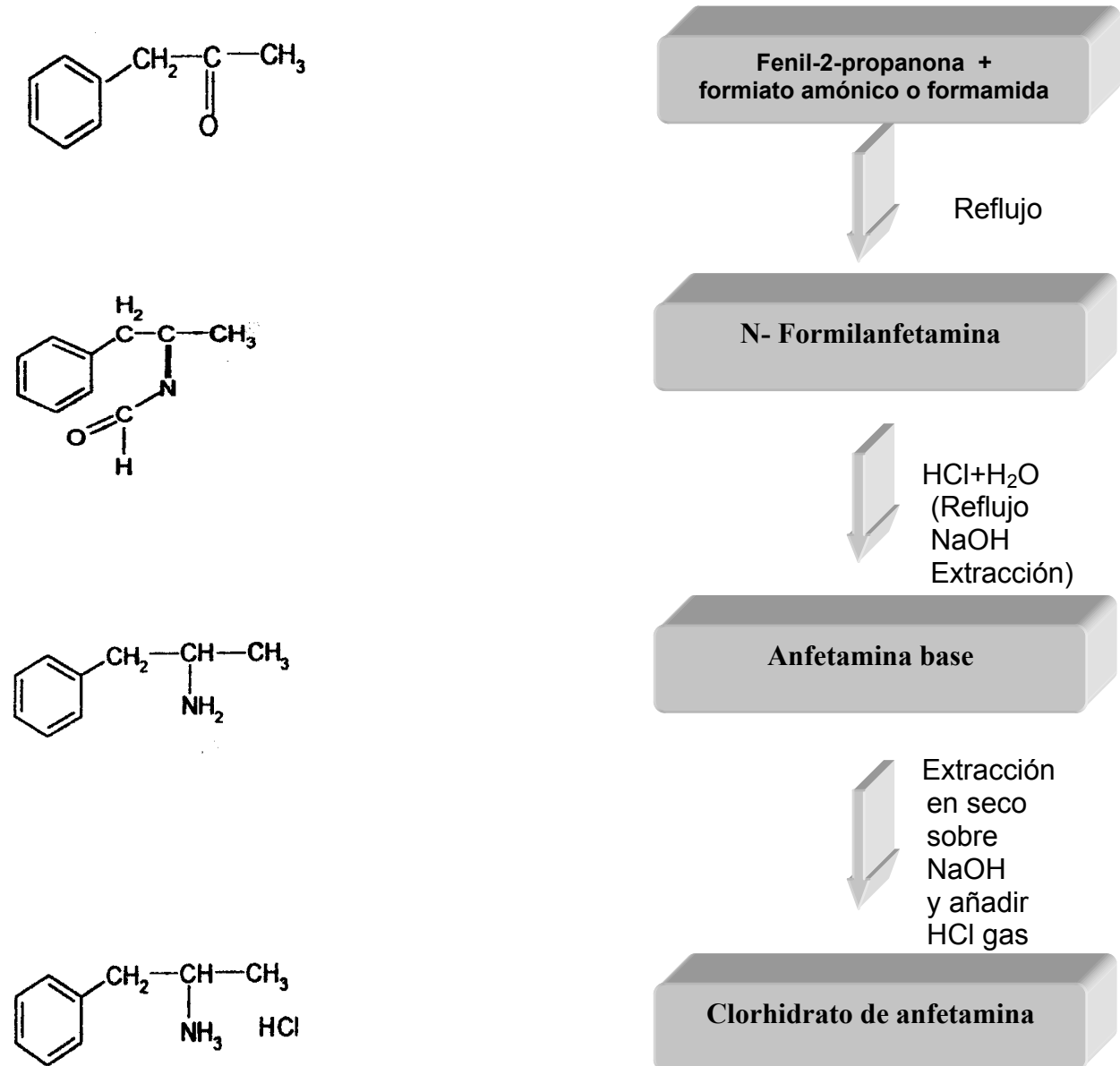


Fig. 4 Diagrama de flujo de la Síntesis de Leukart



Existen diversos métodos para sintetizar anfetamina de forma ilícita, siendo la reacción de Leukart la más utilizada ya que la síntesis es rápida, sencilla y de buen rendimiento. La reacción consta de tres etapas básicas:

- **Formilación:** En el caso de la anfetamina, la condensación de fenil – propanona (P-2-P, bencilmetilcetona o BMK) con formamida, a veces en presencia de ácido fórmico o mediante el empleo de formiato amónico, da lugar a varios productos de reacción secundaria.

- **Hidrólisis:** En esta fase se emplea ácido sulfúrico para hidrolizar el intermedio de N-formilanfetamina.

- **Purificación:** Comprende la destilación en corriente de vapor de agua o la extracción de anfetamina base con éter y precipitación como sulfato, seguido de un lavado con uno o más disolventes orgánicos y/o recristalización de sulfato de anfetamina.

Este método se puede utilizar para sintetizar metanfetamina, sustituyendo Metil-N-Formamida por el Formiato Amónico o la formamida.

3.2. METANFETAMINA

3.2.1. Propiedades físicas y químicas

Es un análogo de la anfetamina (d-N-metilanfetamina) con elevado potencial de abuso. Recibe los nombres populares de *speed*, *crank*, *meth* y otros.

Es un líquido claro, incoloro y lentamente volátil. Miscible con metanol, cloroformo y éter, escasamente soluble en agua.¹⁵

El cuadro 3 resume las propiedades físicas y químicas de la metanfetamina.

La versión de la calle de la metanfetamina (meth) se fabrica de forma ilegal en laboratorios subterráneos. Se conoce como “velocidad” o “cristal” cuando se ingiere o se huele; como “manivela” cuando se inyecta y como “hielo” cuando se fuma. Todas las formas son extremadamente peligrosas e inducen efectos duraderos, debilitantes.²⁰

¹⁵ Index Merck and Encyclopedie of chemicals drugs and biologicals. Twelfth edition. Published by Merck Research. 1996. p.98, 611, 981, 982, 1017.

²⁰ <http://www.health.org/goupubs/clanlab>.



3.2.2 Acciones farmacológicas

Al igual que la anfetamina, se utiliza para producir en una persona la pérdida de apetito, por lo que su uso es restringido y en ocasiones también es aceptado por algunos médicos. La metanfetamina también produce euforia y paranoia de 12 a 24 horas, periodo durante el cual el usuario no puede dormir ni tiene hambre.²⁰

3.2.3 Farmacocinética

Los efectos estimulantes son análogos a los producidos por la dextranfetamina, aunque su paso al SNC a través de la barrera hematoencefálica es más rápido por su mayor liposolubilidad, motivo por el cual su duración de acción es más prolongada. Los mecanismos de acción de la metanfetamina incluyen: acciones simpaticomiméticas indirectas y alteraciones de vías dopaminérgicas y serotoninérgicas, y sus sistemas enzimáticos como causa de neurotoxicidad.

La variante fumada de la metanfetamina “cristal” o “ice”, por su gran liposolubilidad, se difunde al cerebro con extraordinaria rapidez, ocasionando sensaciones de euforia e intensa energía, instauración de una rápida dependencia psicológica, con cuadros alucinatorios y estados paranoides.¹

El metabolismo de la metanfetamina es lento, muy semejante al de la cocaína, y requiere de aproximadamente dos días para eliminar una sola dosis.²⁰

3.2.4 Características toxicológicas

Los efectos secundarios del uso de la metanfetamina incluyen la irritabilidad, nerviosismo, insomnio, náuseas, sequedad en la boca, transpiración, palpitaciones e hipertensión. Dosis excesivas pueden producir la confusión mental, ansiedad severa y paranoia.

Debido a la elaboración clandestina de esta sustancia, puede manifestarse una toxicidad añadida originada por los productos intermedios utilizados en los procesos de síntesis, como el ácido fenilacético o el acetato de plomo. En el caso de este último compuesto se puede presentar un cuadro de saturnismo (dolor abdominal, anemia, convulsiones, encefalopatía, mialgias, neuropatía motora, hepatitis tóxica e insuficiencia renal).

El uso crónico de esta droga puede conducir a la dependencia e incluso a la muerte.²⁰

²⁰ <http://www.health.org/goupubs/clanlab>.

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



3.2.5 Origen y síntesis

Dado que las diferentes formas de síntesis de metanfetamina incluye el uso de compuestos orgánicos volátiles, explosivos, ácidos, bases, solventes, metales y sales, se puede crear un ambiente propicio para explosiones, incendios por químicos y desprendimiento de gases tóxicos. También se produce lodo y basura líquida de alto potencial contaminante tanto de aire como de agua subterránea o suelo en donde éstos se depositan. Se calcula que por cada libra de meth fabricada, se producen de 5 a 7 kilogramos de residuos peligrosos.⁴

La base libre de anfetamina y metanfetamina son líquidos no muy estables. Es por ello que, en la actualidad es más frecuente encontrarlos en forma de polvos, como sulfato o fosfato de anfetamina, o bien como el clorhidrato de metanfetamina.

En algunos países se dispone de soluciones acuosas de clorhidrato de metanfetamina, que se denomina comúnmente “*gold fish*”, se usan tabletas de fabricación ilícita. Mientras que en Europa es fácil de obtener la anfetamina de fabricación ilícita, en Norteamérica y Japón la metanfetamina goza de una mayor aceptación.¹⁸

La falta de control de calidad y la variabilidad de la actividad son características de las muestras de anfetamina y metanfetamina ilícitas. Es frecuente que contengan subproductos e intermediarios resultantes de materias primas impuras, reacciones incompletas y de una insuficiente purificación de los intermediarios y del producto sintético final. Tales subproductos intermedios pueden proporcionar valiosa información sobre el método de fabricación ilícito. Conocer las impurezas es importante por varias razones, ya que hace posible conocer su peligro potencial y proporcionar el tratamiento necesario. La presencia o ausencia de impurezas específicas permite determinar el método de síntesis empleado y averiguar si las muestras son de un origen común y/o de fabricación lícita o ilícita.¹⁸

El tipo y cantidad de impurezas, por lo tanto dependen del método de síntesis, proporción, fuente de materias primas, tiempo de reacción, temperatura, condiciones de hidrólisis de los intermedios y de los procedimientos de purificación empleados. La mayoría de las impurezas son de naturaleza débilmente básica o neutra, y suelen estar presentes en el producto acabado a niveles inferiores al 2 o 3%.¹⁸

La metanfetamina como clorhidrato, está disponible en forma de tableta y como solución estéril para su inyección de manera lícita. El clorhidrato de metanfetamina suele encontrarse en forma de terrones o gomosa. Puede ser de color blanco, pardo o violeta, lo cual depende, también de la presencia de impurezas.¹⁸

⁴ Colado MI, Fernández PL. MDMA (éxtasis): Farmacología y toxicología. En: Bobes J, eds. Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. España; Ediciones en Neurociencias; 1990.

¹⁸ Jerrard DA. Designer drugs... a current perspective. J. Emerg. Med. 1990. 8 (6): 733-741.



En la figura 5 se muestra la síntesis de la metanfetamina y en la figura 6 la síntesis de un precursor para llegar a su obtención.

Síntesis A para Metanfetamina

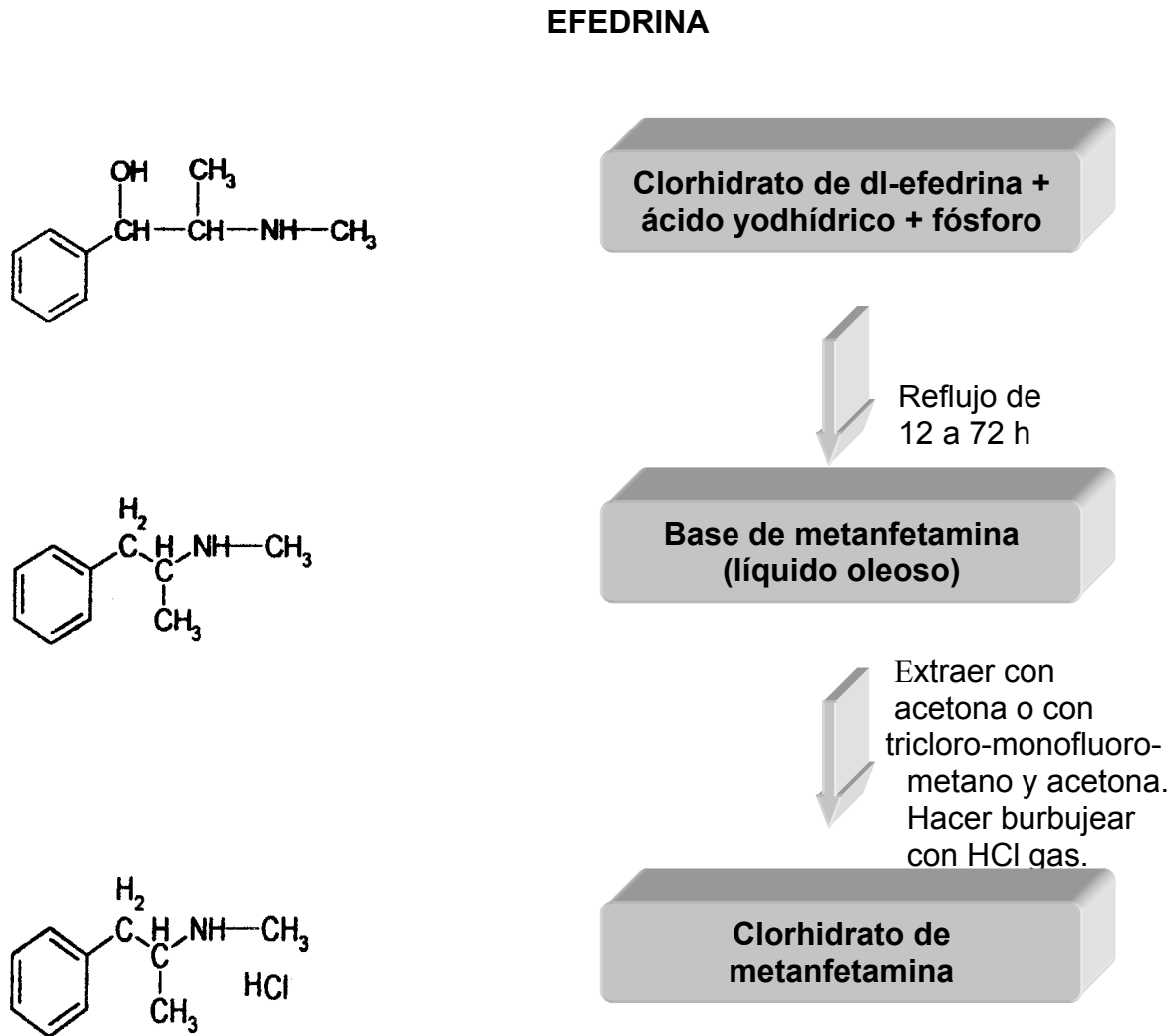


Fig. 5 Síntesis de metanfetamina a partir de efedrina.

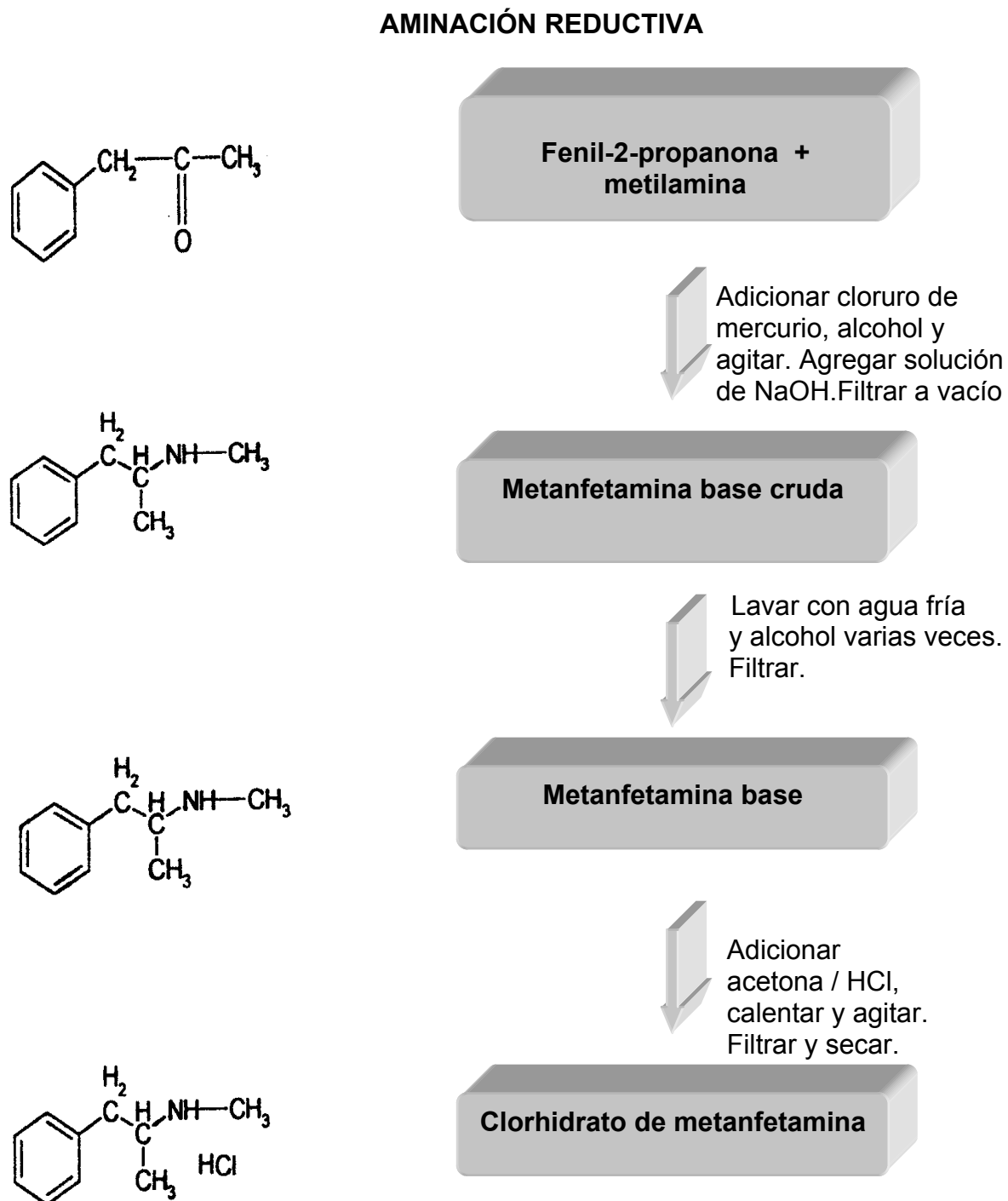
**Síntesis B para Metanfetamina**

Fig. 6 Síntesis de Metanfetamina a partir de fenil-2-propanona



El método de aminación reductiva, se utiliza en algunos países para preparar anfetamina. Hasta la fecha solo se han comunicado aminaciones a baja presión y a baja temperatura. Los agentes reductores utilizados son: polvo de aluminio con HgCl_2 , platino y zinc niquelado.

La metanfetamina también puede prepararse por este procedimiento mediante el empleo de la metilamina.

Las principales impurezas son las bases de Schiff, una de ellas formada, según parece por la condensación del P-2-P (fenil-2-propanona) y anfetamina.

Así pues, no son impurezas específicas del método utilizado, sino que podrían producirse en cualquier procedimiento sintético en el que se utilice P-2-P. Las impurezas inorgánicas debidas al empleo de determinados catalizadores pueden servir como marcadores.

Todos los métodos clandestinos emplean la formación del enlace C – N y producen en forma no estereoespecífica una mezcla racémica de dl-anfetamina o dl-metanfetamina.

A causa de la fiscalización de que es objeto el movimiento lícito de P-2-P, la efedrina y la seudofedrina se han convertido en materias primas muy utilizadas para la síntesis ilícita de metanfetamina. Su reducción con yoduro de hidrógeno y fósforo rojo, o mediante hidrógeno y Pd/BaSO_4 , directamente o utilizando el intermedio clorefedrina (o clorpseudofedrina) formando con cloruro de tionilo da un buen rendimiento de metanfetamina. En las reacciones llevadas a cabo por estos procedimientos se han detectado impurezas tales como P-2-P, yodo, clorefedrina, efedrina e inorgánicas tales como Pd y Ba. Si se utiliza en la reacción (1R, 2S)-efedrina ópticamente activa (conocida también como l- o (-) efedrina), fácilmente obtenible en algunos países, se obtiene d-metanfetamina. Esto se debe a que la estereoquímica del carbono C-2 no se ve afectada durante la secuencia de reacción de la deshidrohalogenación y conserva en la metanfetamina la actividad óptica de este carbono. La confirmación de la actividad óptica en el producto acabado, junto con la presencia de l-efedrina como impureza, es una prueba convincente de este procedimiento de reacción. En forma análoga, puede formarse anfetamina a partir de fenilpropanolamina.

La pureza de la droga no adulterada puede variar del 90 al 99%. Para efectos de tráfico, suele adulterarse o reducirse hasta un 40% o menos con un carbohidrato (glucosa, lactosa, sucrosa, manitol), sulfato de magnesio, glutamato sódico, cafeína, efedrina, procaína, antipirina o fenazona.



3.3 Metilendioxianfetamina (MDA) y Metilendioximetanfetamina (MDMA)

3.3.1 Propiedades físicas y químicas

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) es una base sintética derivada de la feniletilamina y relacionada estructuralmente con la anfetamina (estimulante psicomotor) y la mescalina (alucinógeno), por lo que comparte propiedades de ambos compuestos estimulando el SNC y produciendo efectos alucinógenos.²¹

Fue sintetizada en 1912 en los laboratorios Merck de Alemania de manera casual, como subproducto de síntesis del fármaco “Hidistranín” con propiedades vasoconstrictoras. Dicho fármaco, cuya síntesis completa fue patentada en 1914, no llegó a ser comercializado.^{22, 23}

En los años setenta la MDMA se usó apoyando a la psicoterapia en Norteamérica.²³ Sin embargo nunca fue evaluado en animales de laboratorio o en humanos ya que no se encuentra registrado en los archivos de Merck.

Fue hasta los años 50 que se realizan estudios toxicológicos en animales en la Universidad de Michigan dentro de un proyecto de investigación militar.²²

Además de ser un psicoestimulante, producía sensación de acercamiento hacia los demás, mayor deseo de contacto con las otras personas, mayor empatía, mayor facilidad de intimación. Tales efectos se denominaron “entactógenos”.²⁴

A principios de los años ochenta, estas propiedades empatógenas fueron utilizadas durante las sesiones de psicoterapia.²⁴

Sin embargo, a pesar de los resultados beneficiosos conseguidos por muchos pacientes tratados con MDMA, en el año de 1985, la Drug Enforcement Agency (DEA), la incluyó en la lista I de las sustancias controladas, haciéndose oficial para el año de 1986 en España, y al año siguiente, en varios países europeos, se consideró como droga ilegal.²²

En la actualidad, la MDMA se ha convertido en una de las sustancias más frecuentemente utilizada, en ciertos sectores de la población.²³, se le conoce como éxtasis entre otros nombres.

²¹ <http://www.stopdrugs.org/recognizinglabs.html>

²² Arvo NET: Cenarruzabeitia E. Extasis: una droga para una época, algunos aspectos de toxicidad. <http://www.arvo.net/includes/documento.php?idDoc=5523&dsec=807>

²³ Salles J. Dierssen M. Neurobiología del abuso de anfetaminas y sustancias derivadas. En: Meana JJ, Barturen F. Psicoestimulantes, cocaína, anfetaminas y xantinas. Instituto Dusto de Drogodependencias. Universidad de Deusto Bilbao. 1993. p. 47-85.

²⁴ Magí F, Pere NR. De la Torre R. y cols. Condiciones adictivas. En: Farmacología Clínica de la 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis). Sumario – Martes 27 de noviembre 2001. 1 (1). Unidad de farmacología. Instituto Municipal de Investigación Médica (IMAS – IMIM). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.



Existe una gran variedad de presentaciones del éxtasis, entre los que se encuentran los siguientes: Fish, Sex, Mitsubishi, diamante, ocho y medio, Nike, Ninja Star, Afrodita, Ámsterdam, Arrow, Octagonal, Rolex, Mariposa, Panda, Shooter, Roll Roice, Smile, Camel, Crown, Delfín, E, Euro, Fuego, Ferrari, Sunshine, Fox, Triángulo, Corazón, Ellas, Paloma, entre otros.²⁵

Estas pastillas son consumidas en fiestas o en compañía de amigos, permitiendo suprimir el cansancio como droga de baile.

El contenido de éstas, es variable: más del 50% contiene MDMA, un 30% contiene otros análogos como la Metilendioxietanfetamina (MDE) o Metilendioxianfetamina (MDA) y el resto otros psicoestimulantes (anfetamina o cafeína) o sustancias sin efectos psicoactivos.

El contenido medio de MDMA de una pastilla es de 80 mg con un rango entre 16 y 150 mg, produciendo efectos tóxicos a partir de los 100 mg. En ocasiones, las pastillas pueden contener anfetaminas alucinógenas o derivados con la mayor peligrosidad.

La creciente difusión de su uso se explica por el bajo precio de esta droga, en comparación con otras drogas como la cocaína.¹

La MDMA también se presenta en forma de polvo cristalino. Se ingiere en sus diferentes formas por vía oral y ocasionalmente inhalada. Se toma con el estómago vacío para aumentar su absorción.

3.3.2 Acciones farmacológicas

Los primeros estudios farmacológicos acerca de los efectos de la MDMA sobre el SNC y la conducta animal fueron descritos en un estudio general sobre toxicidad llevado a cabo en la Universidad de Michigan en 1953. En este estudio llevado a cabo en perros y monos se observó que la inyección intravenosa de MDMA producía convulsiones, rigidez y temblor, y actitudes grotescas de los animales con un comportamiento interpretado como análogo al de las alucinaciones así como un conjunto de signos característicos de la estimulación simpática: midriasis, piloerección, hipertermia y aumento de la frecuencia cardíaca.

Las acciones farmacológicas de la MDMA en humanos se fueron conociendo en la mayoría de los casos por los datos observados en los consumidores de la droga con fines recreativos.

²⁵ Laboratorios América: Arroyave HC. Extasis. <http://www.laboratoriosamerica.com.co/web/congreso2001/html>

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



3.3.3 Farmacocinética

La MDMA se absorbe muy bien por todas las vías de administración, si bien su eficacia farmacológica parece ser mayor cuando se administra por vía parenteral, según las investigaciones llevadas a cabo en distintas especies animales. Atraviesa bien las barreras orgánicas por su liposolubilidad y especialmente la barrera hematoencefálica; de ahí sus manifiestos efectos sobre el SNC.

El metabolismo de la MDMA ha sido estudiado ampliamente *in vivo* e *in vitro* en varias especies animales, siendo de particular interés por la posible implicación de algunos de sus metabolitos en sus acciones farmacológicas y tóxicas.

La enzima responsable de desmetilar la MDMA para formar el metabolito 3,4-dihidroxi metanfetamina (DHMA), es la CYP2D6. Esta enzima, presente en el hígado y cerebro de muchas especies animales y de la especie humana es una isoenzima genéticamente polimorfa de la familia citocromo P-450. Algunas etnias como los caucasianos (5–10%) carecen de esta enzima, como consecuencia hereditaria de mutaciones genéticas autosómicas recesivas. Los individuos pertenecientes a esta población metabolizan más lentamente la MDMA, lo que podría condicionar en ellos la toxicidad de la droga en fase aguda.¹

La excreción urinaria depende del pH urinario. La vida media de eliminación es de 10 horas que se prolonga de 2 a 3 veces cuando el pH urinario está por encima de 7.5.¹¹

3.3.4 Características toxicológicas

Los efectos tóxicos agudos más relevantes relacionados con el consumo de MDMA, aunque de intensidad variable, según la dosis son: hipertensión arterial, arritmias cardíacas, asistolias, colapso cardiovascular, coagulación intravascular diseminada, rabiomólisis, insuficiencia renal aguda, cuadros de espasmos musculares, convulsiones, así como manifestaciones de hepatotoxicidad e hipertermia. El éxtasis se ha visto involucrado en varios casos de hepatitis crónica de gravedad variable y de mecanismo probablemente idiosincrático, relacionado con el efecto de algún metabolito generado en el hígado no identificado.

La hipertermia puede verse agravada por el ambiente caldeado de las discotecas (raves), donde se consumen las pastillas de éxtasis; a este ambiente se suma la hiperactividad de los consumidores, que bajo los efectos de la psicoestimulación bailan y se agitan durante horas reponiendo la pérdida de líquido sólo a base de agua. En estas condiciones puede desencadenarse un cuadro de “golpe de calor”, que requiere tratamiento urgente. Dosis elevadas pueden precipitar la muerte por fibrilación ventricular o hemorragias intracraneales.

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.

¹¹ Ellenhorn M. Baroloux D. Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Nueva York. 1988.



Estos cuadros tóxicos pueden ir acompañados de alteraciones analíticas tales como: leucocitosis, hiperglucemia, elevación de la creatin fosfoquinasa (CPK), alteraciones iónicas, aumento del nitrógeno ureico en sangre y otras alteraciones metabólicas.

Además de la toxicidad intrínseca de la MDMA hay que tener en cuenta una toxicidad adicional: la de las sustancias añadidas para adulterar la droga, en muchos casos muy tóxicas y que contaminan su pureza química, sin olvidar que en la síntesis clandestina de las drogas de diseño se utilizan muchos precursores no controlados que son, en algunos casos, más tóxicos que la propia droga.

Entre los trastornos psiquiátricos asociados con más frecuencia al consumo de MDMA están los siguientes: Psicosis paranoide, depresión, crisis de angustia (ataques de pánico), Flashbacks / alucinaciones. Otros trastornos de este tipo son: alteraciones de la función cognitiva, cuadros confusionales con desorientación, convulsiones y náuseas.

3.3.5 Neurotoxicidad de la serotonina: La capacidad de MDMA para aumentar la concentración de serotonina en la sinapsis probablemente explique su capacidad de mejorar el carácter. Sin embargo, a dosis más altas la secreción masiva de la serotonina no solamente da origen a síntomas psicopáticos agudos, como ya ha sido descrito, sino que también ocasiona daño químico a las células que lo liberaron. Este daño se ha demostrado claramente en experimentos realizados con MDMA y drogas relacionadas, en animales.

Estudios químicos y microscópicos han mostrado reducción del contenido de serotonina en el cerebro, disminución del número de neuronas que contienen serotonina y disminución de los transportadores moleculares de serotonina, degeneración de axones terminales serotoninérgicos, y de terminales axonales en el cerebro de animales tratados con MDMA. A pesar de que existen teorías discordantes con relación al mecanismo de neurotoxicidad, está clara la excesiva actividad metabólica, con liberación de neurotransmisores en neuronas serotoninérgicas y probablemente dopaminérgicas.

Los niveles de metabolitos de serotonina en el líquido cefalorraquídeo dan idea de la cantidad liberada durante la actividad neuronal cerebral.

La espectroscopia por resonancia magnética de protones (proton magnetic resonance spectroscopy) puede dar una estimación del número de neuronas intactas en diferentes partes del cerebro.

Se ha demostrado que el encéfalo de los usuarios de MDMA a largo plazo, cuando se examinaron ya libres de droga, mostraron niveles irregularmente bajos de serotonina y sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), así como un reducido número de transportadores moleculares de serotonina, y un patrón alterado del metabolismo de la glucosa y del fluido sanguíneo en algunas porciones del encéfalo.¹

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias. Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



Durante la acción aguda de MDMA, estudios de tomografía computarizada por emisión de protones libres (SPECT), muestra una desregulación de los receptores de serotonina (una respuesta de adaptación a la disminución en la liberación de serotonina) en la corteza cerebral¹ pero en usuarios crónicos de la droga hay sobre regulación de los receptores (una respuesta adaptable a la disminución en la liberación de la serotonina).

Estudios electroencefalográficos muestran una disminución en la simetría encefálica y número de circonvoluciones en usuarios de MDMA, parecido a los cambios vistos en el envejecimiento y la demencia senil, y cambios en la respuesta auditiva vista sólo en usuarios de MDMA y no vistos en los fumadores de marihuana y consumidores de otras muchas drogas.¹



Fig. 7 Diferentes presentaciones de tabletas de MDMA

3.3.6 Metilendioxfanfetamina (MDA)

Sintetizada en 1910, fue estudiada farmacológicamente en 1939 con algunos intentos de introducirla en terapéutica para suprimir el apetito y también como antitusígena y antidepresiva, pero ello no fructificó.

Conocida como “píldora del amor” (love drug) y perteneciente también a las llamadas, quizá impropiedades anfetaminas alucinógenas, fue en su momento una de las drogas más consumidas. Dosis bajas (30-40 mg) producen una leve intoxicación con sensación de empatía y de euforia, sin ocasionar estados alucinatorios. Sin embargo, con dosis más elevadas se han descrito casos de intensa estimulación del SNC, con cuadros de agitación, delirio y alucinaciones, acompañadas de convulsiones, hipertermia, crisis hipertensivas, taquicardia, coagulación intravascular diseminada, rhabdomiólisis y paro cardíaco.

La MDA es, a su vez, uno de los metabolitos de la MDMA y responsable parcial de la neurotoxicidad de ésta.

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.



Es importante señalar que en los procesos de elaboración clandestina de este compuesto se utilizan algunos precursores, como la metilendioxi-bencilacetona que puede derivar a la síntesis de análogos de MDA de toxicidad superior a ésta.¹

Las investigaciones sobre los mecanismos de la toxicidad de la MDA han estado muy ligadas a las de la MDMA: ambas son sustancias que producen neurotoxicidad serotoninérgica. Pero estudios experimentales de discriminación efectuados en diversas especies animales han demostrado la existencia de diferencias específicas entre ambas. En animales entrenados para discriminar entre efectos estimulantes y efectos alucinógenos, la MDMA se comporta más como una sustancia de tipo anfetamínico, mientras que la MDA se comporta más como una sustancia de tipo alucinógeno. El efecto de la MDA tiene lugar a los 30 – 60 minutos de la ingestión y dura entre 6 y 10 horas.¹¹

3.3.7 Origen y síntesis

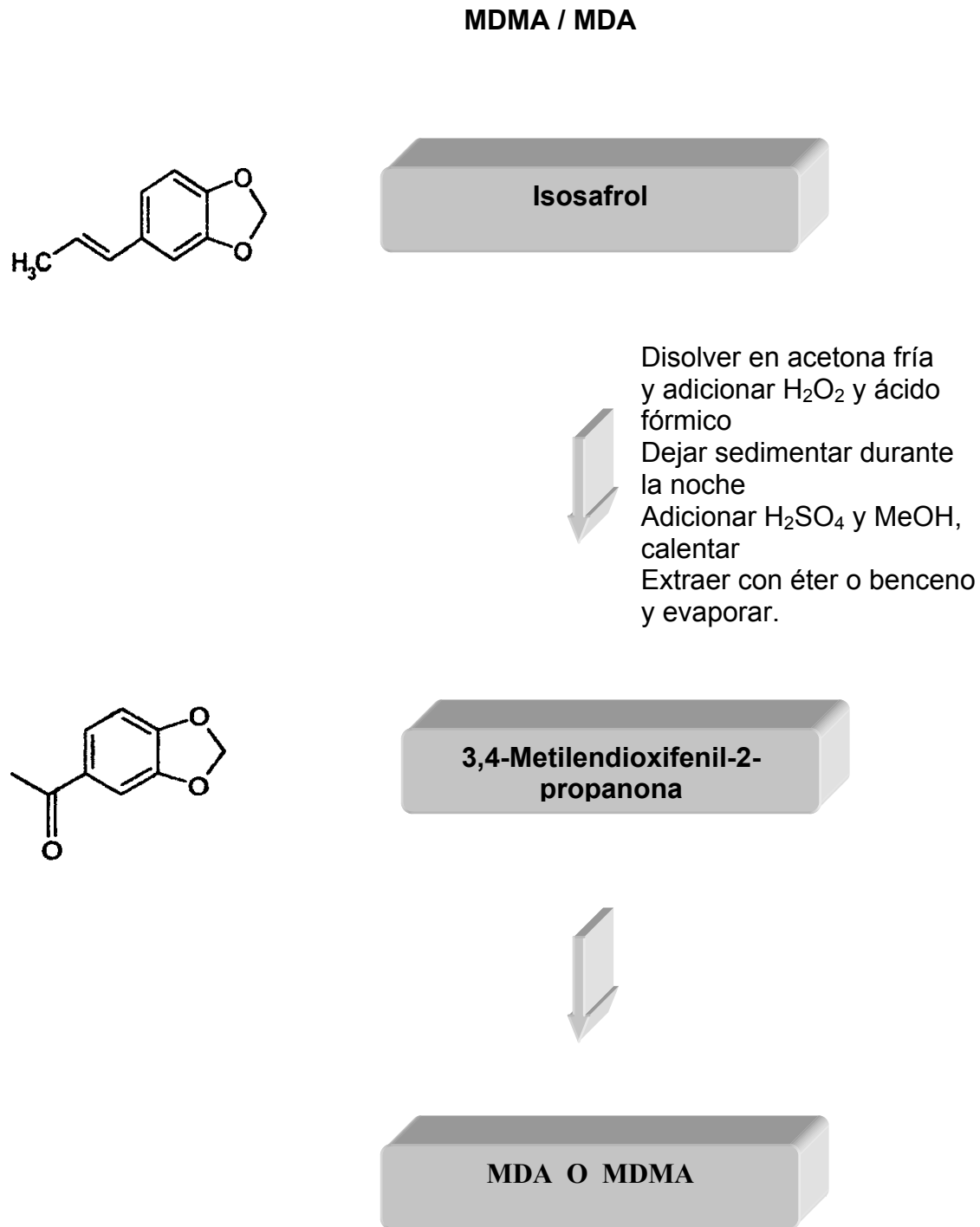
MDMA y MDA

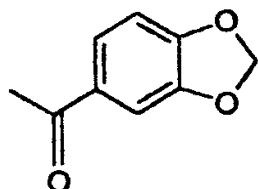
Existen varios métodos para producir estos dos tipos de drogas. Cada uno tiene sus riesgos incorporados ya que muchos de los productos químicos usados son cáusticos, corrosivos y durante el proceso crean humos venenosos.

Dentro de los métodos existentes se pueden mencionar los que se llevan a cabo a partir de: Isosafrol (Fig. 8), Safrol (Figs. 10 y 12), 3,4-metilendioxfenil-2-propanona (Fig. 9), Piperonal (Fig. 11).

¹ Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.

¹¹ Ellenhorn M. Baroloux D. Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Nueva York. 1988.

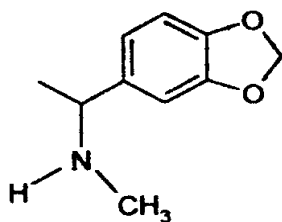
**Síntesis A para MDMA Y MDA Parte 1****Fig. 8 Síntesis de 3,4-metilendioxifenil-2-propanona, precursor de la MDMA y MDA.**

**Síntesis A para MDMA y MDA PARTE 2 (Reducción Amina)****MDMA / MDA**

3,4-Metilenodioxifenil -2-propanona + metilamina + cianoborohidruro sódico



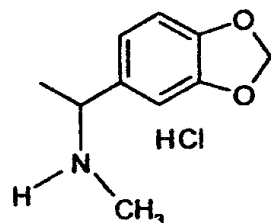
Mezclar y adicionar HCl o H₂O.
Extraer con cloruro de metileno
Adicionar NaOH y extraer con cloruro de metileno
Secar a vacío.



3,4-Metilenodioximetanfetamina en base



Disolver en alcohol
Adicionar HCl y éter
Filtrar
Lavar con alcohol y éter
Secar.



Clorhidrato de 3,4-metilenodioximetanfetamina.

Fig. 9 Este método puede utilizarse para sintetizar:



3,4 -Metilendioxi-metanfetamina (MDA)

3,4 -Metilendioxi-N-etilanfetamina (MDA)

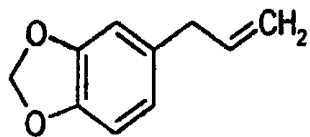
3,4 -Metilendioxi-N-hidroanfetamina (N-hidroxi-MDA)

Mediante la sustitución de la amina apropiada por metilamina, amoníaco, etilamina e hidroxiamina producen MDA, MDE y N-hidroxi-MDA respectivamente.



Síntesis B para MDMA y MDA parte 1

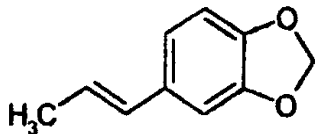
MDMA / MDA



Safrol + hidróxido de potasio alcohólico



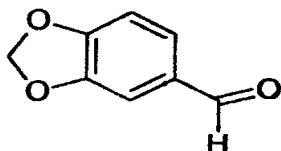
Llevar a reflujo
Enfriar y diluir con agua
Separar por destilación fraccionada.



Isosafrol



Adicionar a una solución acuosa de dicromato sódico (oxidación) H_2SO_4 por 3 horas
Adicionar tolueno y esperar
Extraer con tolueno
Neutralizar
Destilar al vacío



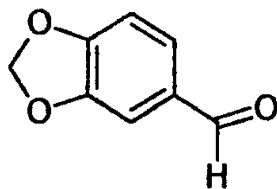
Piperonal o heliotropina (3,4-Metilenodioxibenzaldehído)

Fig. 10 Síntesis de MDMA / MDA a partir de Safrol.



Síntesis B para MDMA y MDA parte 2

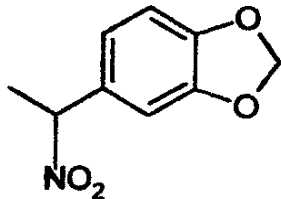
MDMA / MDA



Piperonal + Nitroetano +
Acetato amónico + Acido



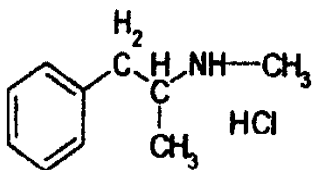
Llevar a reflujo
Enfriar, filtrar y secar
Recristalizar en etanol.



3,4-Metilendioxifenil-2-
nitropropeno



Extraer con éter.
Adicionar LiAlH₄ en éter¹
Llevar a reflujo
Adicionar agua fría
Extraer con éter.



Clorhidrato de 3,4-
metilendioximetanfamina



Adicionar ácido fórmico³
Mezclar, adicionar agua, se
acidifica y extrae.
Recristalizar y secar

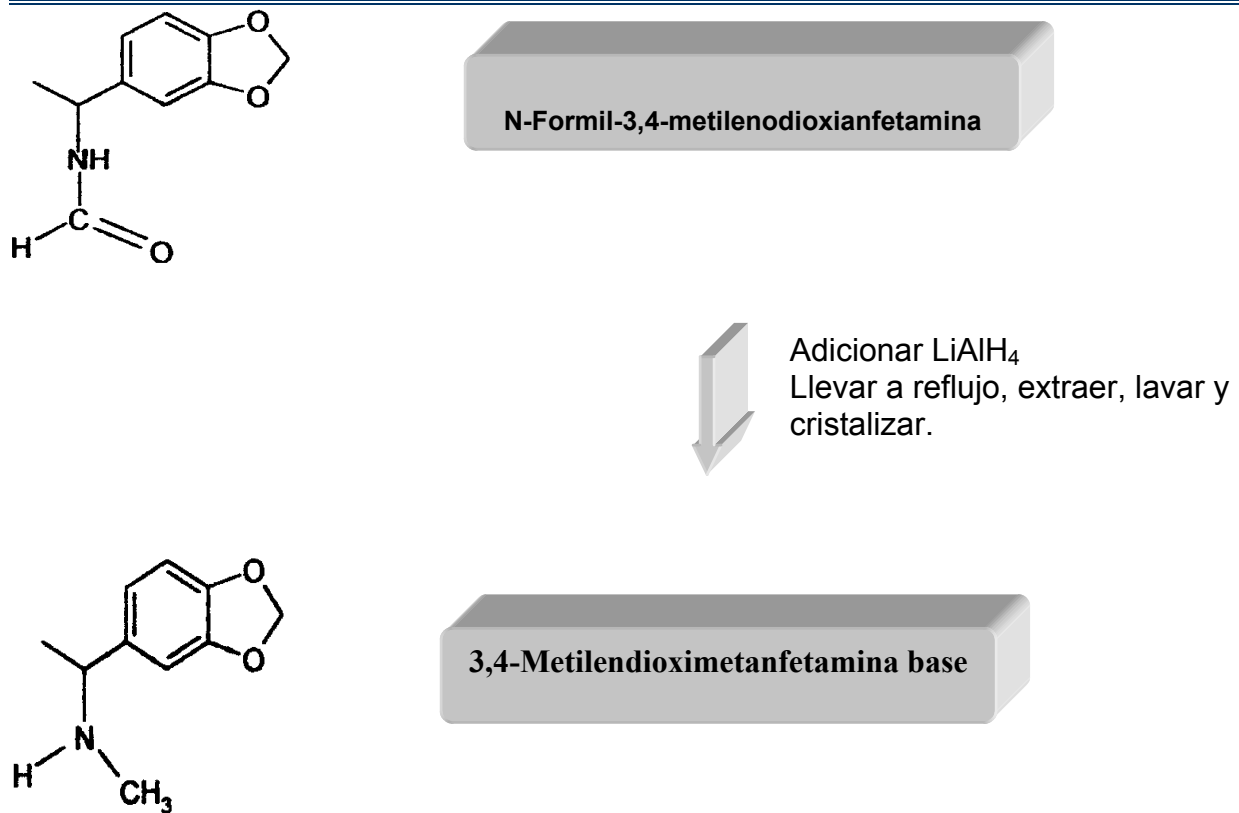
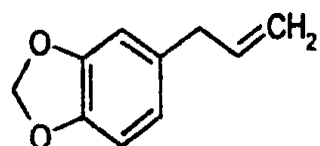


Fig. 11 Síntesis de MDMA / MDA a partir de Piperonal.

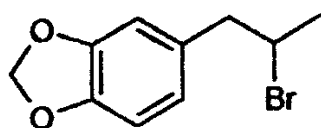
Notas: 1 Se pueden utilizar otros métodos de reducción.

2 La base de MDA se puede convertir en su sal clorhídrica disolviéndola en éter y añadiendo HCl.

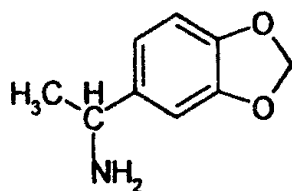
3 Se puede utilizar ácido acético en vez de ácido fórmico para crear MDA N-acil, la cuál se puede reducir a MDA.

**Síntesis C para MDMA y MDA****MDMA / MDA****Safrol + Acido bromhídrico**

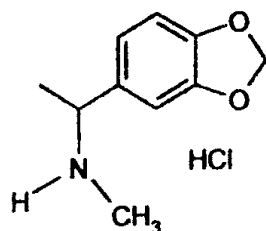
Mezclar y dejar por 2 días a 0°C
Neutralizar con NaHCO₃
Extraer con éter y destilar.

**1-(3,4-Metilenodioxifenil)-2-bromopropano**

Adicionar amoníaco,
calentar y neutralizar
Extraer con éter.

**3,4-Metilenodioxianfetamina**

Disolver en éter y
adicionar HCl
Filtrar y secar.

**Clorhidrato de 3,4-metilenodioxianfetamina****Fig. 12 Síntesis de MDMA / MDA a partir de Safrol.**



CAPITULO 4

PRECURSORES E INTERMEDIARIOS

QUÍMICOS EN LA

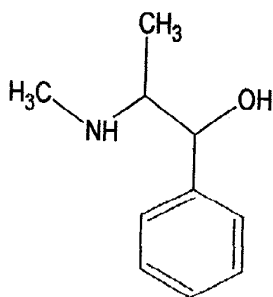
SÍNTESIS DE ANFETAMINA,

METANFETAMINA Y MDMA



4. PRECURSORES E INTERMEDIARIOS QUÍMICOS EN LA SÍNTESIS DE ANFETAMINA, METANFETAMINA Y MDMA

EFEDRINA



α -[l-(metilamino)etil]bencenometanol; alcohol alfa[l-(metilamino)propilbencílico; 2-metilamino-l-fenil-l-propanol; l-fenil-l-hidroxi-2-metilaminopropano; α -hidroxi- β -metilaminopropilbenceno. ³⁸

Fórmula: $(C_6H_5) CH (OH)CH(NHCH_3)CH_3$. ³⁸

Peso molecular: 165.23 ³⁸

Propiedades: La efedrina racémica, así como sus correspondientes sulfato y clorhidrato son cristales blancos. La levoefedrina, en cristales, fragmentos o gránulos blancos o incoloros, higroscópicos y untuosos; el clorhidrato y el sulfato de levoefedrina, en agujas ortorrómbicas que se descomponen a la luz. ³⁸

Uso lícito: Se utiliza en medicina como adrenérgico (broncodilatador). ³⁸

Uso ilícito: Obtención de metanfetamina. ³⁸

Obtención: La levoefedrina se extrae de varias plantas del género Ephedra en forma natural, pero también es obtenida por síntesis orgánica, mediante la fermentación de una mezcla de benzaldehído y melaza, seguida por deshidrogenación en solución de metilamina (método de Meubery).

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).



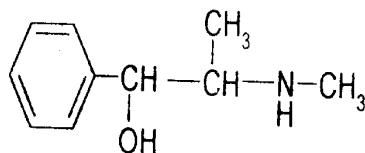
También se puede sintetizar por hidrogenación catalítica de la (-)-1-fenil-2-metilamino-1-propanona.³⁸

Las fenilaminas dentro de las cuales se clasifica la efedrina, poseen acciones adrenérgicas y además son estimulantes del SNC. La efedrina provoca estimulación cardíaca.

La efedrina es la sustancia precursora que más frecuentemente se emplea para la obtención de metanfetamina por reducción con ácido yodhídrico en presencia de fósforo rojo; es una reacción relativamente sencilla y de alto rendimiento.³⁸

La efedrina entra en la descomposición de diversos medicamentos y estimulantes que se expenden sin receta.³⁸

PSEUDOEFEDRINA



Se obtiene por síntesis orgánica. Es un estereoisómero químico de la efedrina. Las fenilaminas dentro de las cuales se clasifica la pseudoefedrina poseen acciones adrenérgicas y son estimulantes del SNC.

La pseudoefedrina provoca estimulación cardíaca menos potente que la efedrina.³⁹

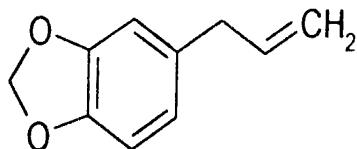
Es la sustancia precursora para la elaboración de metanfetamina .³⁸

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).

³⁹ Ullmans encyclopedia of industrial chemistry. Gerhartz W, Stephen Y. Quinta edición. 1988. (A1).



SAFROL



4-alil-1,2-metilendioxibenceno; 1-2,-(metilendioxi)-4-alilbenceno ³⁸

Fórmula: CH₂OO (C₆H₅) CH₂CH = CH₂. ³⁸

Peso molecular: 162.18 ³⁸

Propiedades: Es un líquido incoloro o algo amarillento; constituyente odorífero del sasafrás, del aceite de madera del alcanfor y otros aceites. ³⁸

Soluble en alcohol, se obtiene a partir del aceite del alcanfor o del sasafrás. ³⁸

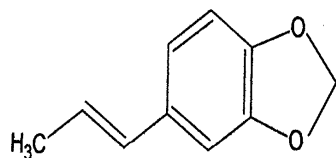
Uso lícito: Fabricación de perfumes, aromas y jabones; obtención del piperonal ³⁸

Uso ilícito: En la preparación clandestina de 3, 4,-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxietanfetamina (MDE) y N-hidroxi-3,4-metilenodioxianfetamina (N-hidroxi-MDA).

Obtención: Por separación del aceite de sasafrás (el 75% del cual es safrol) o del aceite del alcanfor; a partir del 3,4-metilenodioxibenceno, por vía de un intermediario bromado. ³⁸

El Safrol es útil en la síntesis del Isosafrol, Piperonal y la 3,4-metilenodioxifenil-2-propanona, las cuales son transformables a MDA, MDMA, MDE y N-hidroxi-MDA.

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).

**ISOSAFROL**

1,2-(metilenodioxo)-4-propenilbenceno; 5-(1-propenil)-1,3-benzodioxol.³⁸

Fórmula: $(\text{CH}_2\text{OO})\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}=\text{CHCH}_3)$ ³⁸

Peso molecular: 162.18³⁸

Propiedades: Líquido incoloro de olor fragante a anís (38). Soluble en alcohol, éter y benceno. Se obtiene por tratamiento del safrol con potasa alcohólica.

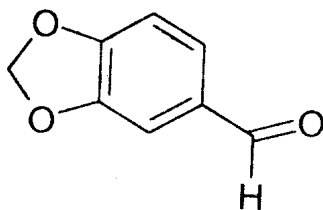
Uso lícito: Se utiliza en la elaboración de Helitropina (Piperonal).³⁸
En la preparación de perfumes y fragancias, sabores de bebidas gaseosas y en diversas síntesis orgánicas.³⁸

Uso ilícito: En la preparación clandestina de 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxietanfetamina (MDE) y N-hidroxi-3,4-metilenodioxianfetamina (N-hidroxi-MDA).³⁸

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).



PIPERONAL



Heliotropina; 3,4-(Metilenodioxi)benzaldehído; aldehído piperonílico.³⁸

Fórmula: CH₂OO (C₆H₃)CHO ³⁸

Peso molecular: 150.13 ³⁸

Propiedades: Son cristales brillantes incoloros; expuesto a la luz pasa a pardo rojizo; olor dulce típico a heliotropo. ³⁸

Soluble en alcohol y éter. Se obtiene por oxidación del Isosafrol. ³⁸

Uso lícito: Perfumería, confección de aromas de cereza y de vainilla. ³⁸

Uso ilícito: En la preparación clandestina de 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioximetamfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxietanfetamina (MDE) y N-hidroxi-3,4-metilenodioanfetamina (N-hidroxi-MDA). ³⁸

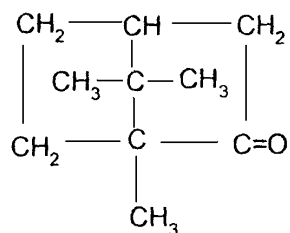
Obtención: Por oxidación del isosafrol con dicromato sódico y ácido sulfúrico; a partir de la vainillina, por reacción con Cloruro de aluminio y diclorometano (o dicrometano) en presencia de dimetilformamida (de sulfóxido de dimetilo). ³⁸

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).



ALCANFOR

Canfanona



Es una cetona que se encuentra en la naturaleza en la madera del árbol del alcanfor. Se obtiene por destilación al vapor, la corteza del árbol de alcanfor y, es dextrógiro.³⁹

3,4-METILENODIOXIFENIL-2-PROPANONA

3,4-metilenodioxifenilacetona; 3,4-metilenodioxibencil-metil-cetona; piperonilmetilcetona.³⁸

Fórmula: $(\text{CH}_2\text{OO}) \text{C}_6\text{H}_3 (\text{CH}_2\text{COCH}_3)$ ³⁸

Peso molecular: 178.19³⁸

Propiedades: Líquido irritante de la piel y de los ojos³⁸

Uso lícito: Como reactivo en síntesis orgánica.³⁸

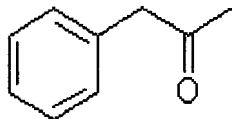
Uso ilícito: En la preparación clandestina de 3,4—metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxietanfetamina (MDE) y N-hidroxi-3,4-metilenodioxianfetamina (N-hidroxi-MDA).³⁸

Obtención: Por reacción del safrol con el ácido bromhídrico; por reacción del isosafrol con ácido fórmico, peróxido de hidrógeno y ácido sulfúrico.³⁸

La 3,4-metilenodioxifenil-2-propanona es el reactivo principal en la síntesis directa de la MDA y sustancias análogas. A la vez, se sintetiza a partir del safrol.³⁸

³⁹ Ullmans encyclopedia of industrial chemistry. Gerhartz W, Stephen Y. Quinta edición. 1988. (A1).

³⁸ Chemycyclopedia: The manual of commercially available chemicals. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).

**FENIL-2-PROPANONA**

1-fenil-2-propanona; fenilacetona; bencilmetilcetona; metilbencilcetona; P-2-P. ⁴⁰

Fórmula: (C₆H₅), CH₂COCH₃ ⁴⁰

Peso molecular: 134.18 ⁴⁰

Propiedades: Líquido transparente y algo viscoso. ⁴⁰

Uso lícito: Preparación de anfetamina, metanfetamina y propilhexedrina, síntesis orgánica ⁴⁰

Uso ilícito: En la preparación de anfetamina y metanfetamina. ⁴⁰

Obtención: De los ácido fenilacético y acético; a partir del cianuro de bencilo, a través del α-fenilacetoniitrilo; por reacción del benzaldehído con el nitropropeno, obtenido a su vez a partir de nitroetano. ⁴⁰

La fenil-2-propanona era la sustancia más comúnmente utilizada en la síntesis de la anfetamina y metanfetamina. En su lugar, ahora es más frecuente que se emplee la efedrina, pero la fenil-2-propanona se sigue aún encontrando en los laboratorios clandestinos dedicados a la síntesis de anfetamina. ⁴⁰

⁴⁰ Syntetc organic chemicals, us Production and sales. USITC publication. Washington, DC. 1989.



CAPITULO 5

IDENTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES PRECURSORES E INTERMEDIARIOS EN LA SÍNTESIS DE ANFETAMINA, METANFETAMINA Y MDMA



5. IDENTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES PRECURSORES E INTERMEDIARIOS EN LA SÍNTESIS DE ANFETAMINA, METANFETAMINA Y MDMA.

La presencia de tabletas, cápsulas, vegetales, líquidos, pipas, cigarros preparados y jeringas, entre otros, son testimonios de la variabilidad y sofisticación de las drogas ilícitas en el mercado. Por ello, existen grandes desafíos y dificultades en la selección del proceso analítico que se desea utilizar para la identificación específica de la droga.

Usualmente la presentación en la que se comercializan las drogas, contienen activos e ingredientes de origen e identidad desconocidos y son utilizados como aditivos. Ante esto, es el químico forense quien determina un plan de acción para identificar la droga en cuestión.

Son empleadas entonces, las pruebas presuntivas o pruebas screening que reducen las posibilidades a un número más pequeño.^{26, 27}

5.1 PRUEBAS PRESUNTIVAS (PRUEBAS “SCREENING”)

Una prueba presuntiva es un sistema de identidad sencilla, a través de técnicas químicas que tiene el propósito de ofrecer una respuesta preliminar cercana, la cual no puede ser considerada como única debido a que sólo ofrece una identidad tentativa de las drogas de abuso.

5.1.1 PRUEBAS COLORIMÉTRICAS

Este tipo de pruebas constituyen uno de los métodos más simples y rápidos para realizar un proceso de detección inicial o una prueba de confirmación.

Usualmente a la muestra de sólidos sin tratamiento previo se agregan directamente los reactivos para detectar la presencia de una clase de droga indicada en forma presuntiva por la aparición de un producto de reacción coloreado. La reacción indica el posible grupo de drogas presente, cuya desventaja es que se requieren distintas pruebas para cada grupo de drogas.^{26, 27}

²⁶ Saferstein R. Criminalistics and introduction to forensic science. Chapter 9 Drugs. Prentice Hall. Sixth edition.1998. p. 272.

²⁷ Thoma JJ. Bondo PB. Sunshine I. Guidelines for Analytical toxicology programs. Volume I Publishing by CRC Press Inc.



Algunos de los reactivos más utilizados para la identificación en muestras sospechosas de ser derivados anfetamínicos se observan en la cuadro 5.

PRUEBA	PREPARACIÓN DE REACTIVOS	DROGA QUE DETECTA	COLOR DESARROLLADO
Marquis	2% de formaldehído en H ₂ SO ₄	Anfetaminas Metanfetamina MDA Efedrina	Naranja-rojo Rojo naranja-café Negro Naranja-Púrpura
Frödhe	1g de molibdato de amonio en 100 mL de H ₂ SO ₄	Anfetamina Metanfetamina Efedrina	Rosa Naranja pálido Café
Mecke	1 g de ácido selenioso en 100 mL de H ₂ SO ₄	Anfetamina Metanfetamina Efedrina	Rosa Amarillo Café ligero
Mandelin	1 g de vanadato de sodio en 100 mL de H ₂ SO ₄	Anfetamina Metanfetamina Efedrina	Rojo Rojo Rojo-verde
Simon	Carbonato sódico al 2% + solución de acetaldehído al 10% + nitroprusiato sódico al 1%	Anfetamina Metanfetamina MDMA	Rosado Azul Azul

Cuadro 5. Pruebas colorimétricas para Anfetamina y sus derivados. ^{26,27}

PRUEBA CON REACTIVO DE MARQUIS

Preparación del reactivo: A 100 mL de ácido sulfúrico concentrado agregar de 8 a 10 gotas de una solución de formaldehído al 40%. Ya que el paraformaldehído es más estable que el formaldehído, se puede utilizar como una alternativa la mezcla de ácido sulfúrico concentrado y de paraformaldehído (10:1 v/v). ²⁸

Procedimiento: Colocar una pequeña cantidad de la muestra (1 a 2 mg de polvo o bien 1 a 2 gotas si se trata de líquido en una depresión de una placa de gotas, y se agrega el reactivo gota a gota (no más de 3 gotas). Tanto la anfetamina como la metanfetamina, dan inmediatamente un color rojo naranja que cambia a pardo. El límite inferior de detección es aproximadamente 1 µg. ²⁸

²⁶ Saferstein R. Criminalistics and introduction to forensic science. Chapter 9 Drugs. Prentice Hall. Sixth edition.1998. p. 272.

²⁷ Thoma JJ. Bondo PB. Sunshine I. Guidelines for Analytical toxicology programs. Volume I Publishing by CRC Press Inc.

²⁸ O'Neal CL. Crouch DJ. Fatah AA. Validation of twelve chemical spot test for the detection of drug of abuse. Forens. Sci. Inter. 2000. 109: 189-201.



PRUEBA CON REACTIVO DE FRÖDHE

Preparación del reactivo: Disolver 1 g de molibdato de amonio en 100 mL de H₂SO₄ concentrado. El reactivo se prepara en el momento de usar.

Procedimiento: Colocar una pequeña cantidad de la muestra (1 a 2 mg de polvo ó 1 a 2 gotas de muestra líquida) en una placa de ensayos y agregar 2 gotas del reactivo. La reacción con la anfetamina produce un color rosa y con metanfetamina un color naranja pálido.

PRUEBA CON REACTIVO DE MECKE

Preparación del reactivo: Disolver 1 g de ácido selenioso en 200 mL de H₂SO₄ concentrado. El reactivo se prepara en el momento de usar.

Procedimiento: En una placa de ensayos, agregar una pequeña cantidad de la muestra y se agregan 2 gotas del reactivo preparado. La reacción con anfetamina da una coloración rosa, mientras que con metanfetamina se produce coloración amarilla.

PRUEBA CON REACTIVO DE MANDELIN

Preparación del reactivo: Disolver 1 g de Vanadato de sodio en 100 mL de H₂SO₄ concentrado. Se prepara en el momento de usar.

Procedimiento: Colocar una pequeña cantidad de la muestra problema en una placa de ensayos y a continuación agregar 2 gotas del reactivo recientemente preparado. Tanto la anfetamina como la metanfetamina producen inmediatamente un color rojo.



PRUEBA CON REACTIVO DE SIMON

Preparación del Reactivo:

- Solución 1. Solución acuosa de carbonato sódico al 2%
- Solución 2. Solución etanólica de acetaldehído al 10%
- Solución 3. Solución acuosa de nitroprusiato sódico al 1%

Procedimiento: Se coloca una pequeña cantidad de la muestra sobre una placa de ensayos y se mezcla con dos gotas de la solución 1. Se agrega a continuación una gota de la solución 2. La adición de unas cuantas gotas de la solución 3 produce un color azul para la metanfetamina y MDMA. La anfetamina y otras aminas primarias producen un color rosado que cambia lentamente a rojo cereza. Este ensayo puede utilizarse para distinguir la metanfetamina de la anfetamina. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la presencia de algunos agentes reductores puede dar lugar a un falso negativo.²⁸

5.1.2 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

La cromatografía engloba diversas técnicas que se emplean para separar mezclas de compuestos químicos en sus componentes individuales sobre la base de las diferencias en sus afinidades relativas, por dos medios distintos: uno es la fase móvil, p. ej. Líquido (solvente) o gas en movimiento y el otro, la fase estacionaria o adsorbente (sólido poroso, gel o líquido en relación con un soporte sólido inerte poroso).

La cromatografía de capa delgada es un proceso de migración diferencial en el cual los componentes de una mezcla son transportados a través de una fase estacionaria que es una capa delgada de un adsorbente (gel de sílice, alúmina, gel de poliacrilamida, gel de almidón o microcelulosa) extendida sobre una placa de vidrio u hoja de plástico por medio de una fase móvil que es un disolvente o mezcla de disolventes.

Con frecuencia se agrega un material fluorescente al adsorbente para facilitar la visualización de componentes de la muestra luego que ha finalizado su separación. La muestra se disuelve en un solvente y se aplica sobre la placa en un área pequeña (o estría delgada) y se seca. La placa se coloca luego dentro de un tanque cerrado, en posición vertical sobre uno de sus bordes, que se sumerge apenas en el solvente. El nivel de este último debe estar levemente por debajo del punto de aplicación de la muestra. Antes de insertar la placa en el tanque, la atmósfera en éste se equilibra con la fase de vapor del solvente. A medida que el solvente asciende por capilaridad a través de los poros del adsorbente, la muestra se separa en sus componentes como resultado de las diferencias en solubilidad en el solvente y las diferencias en afinidad por el adsorbente.

²⁸ O'Neal CL. Crouch DJ. Fatah AA. Validation of twelve chemical spot test for the detection of drug of abuse. *Forens. Sci. Inter.* 2000. 109: 189-201.



Cuando el solvente se acerca al borde superior de la placa, ésta se retira del tanque y se seca. Entonces, los componentes se visualizan por coloración observación bajo luz ultravioleta. El cociente entre la distancia que ha corrido una sustancia desde el punto de aplicación y la distancia recorrida por el solvente, se denomina Rf. Para un adsorbente y solventes específicos, el valor Rf es una característica de la sustancia y puede ser comparado con los establecidos con los estándares conocidos. (Cuadro 6).

Para las drogas se emplean como solventes diversas mezclas de cloroformo, metanol, acetato de etilo, éter isopropílico y amoníaco. Las manchas se visualizan por observación bajo la luz ultravioleta o mediante pulverización con yodoplatinato, ninhidrina, sulfato mercúrico o furfural. Este método indica si la muestra tiene impurezas.²⁹

MÉTODO

Preparación de la muestra: Se prepara por separado una solución de la muestra y de la referencia que contenga 5 mg/mL en metanol.²⁹

Sistema Cromatográfico A. (29)

-Fase estacionaria: Sílica gel HF254

-Fase móvil: Metanol-amoníaco (100:1.5)

-Revelador: Luz ultravioleta onda corta

Reactivo de ninhidrina al 10% en etanol.

Solución acidificada de yodoplatinato de potasio.

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.

**Sistema Cromatográfico B.**²⁹

- Fase estacionaria; Sílica gel HF254
- Fase móvil: Acetato de etilo-metanol-amoniaco (85:10:5)
- Revelador: Luz Ultravioleta de onda corta
Reactivo de ninhidrina al 10% en etanol
Solución acidificada de yodoplatinato

Las placas utilizadas son de 5 x 5 cm o de 20 x 20 cm.

VALORES DE RF PARA ANFETAMINAS EN LOS SISTEMAS CROMATOGRÁFICO A Y B		
ANFETAMINAS	SISTEMA CROMATOGRÁFICO A	SISTEMA CROMATOGRÁFICO B
Anfetamina	44	66
4-metoxianfetamina (PMA)	41	62
2,5-dimetoxianfetamina (DMA)	37	65
4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB)	37	62
2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (STP)	35	63
Metilendioxfanfetamina (MDA)	41	62
3,4,5,-trimetoxianfetamina (TMA)	35	48
3,4-metilendioxfanfetamina	31	62
Fentermina	46	-----
Metanfetamina	33	63

Cuadro 6. Valores de Rf para anfetaminas.²⁹

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.



Preparación de otro tipo de muestras para ser aplicadas sobre la placa: ²⁹

Cápsulas: Extraer de las cápsulas el contenido de una muestra representativa y preparar una solución en metanol que contenga el equivalente de aproximadamente 5 mg de la droga por mililitro.

Tabletas: Triturar un número representativo de tabletas hasta obtener un polvo fino y preparar una solución en metanol que contenga aproximadamente 5 mg de anfetamina / metanfetamina por mililitro.

Soluciones acuosas: Aplicar directamente sobre la placa 5 mg / mL o su equivalente, si se desconoce la concentración de la droga.

Soluciones de referencia: Todas las soluciones de referencia, se preparan a una concentración de 5 mg / mL en metanol.

En aquellos casos en que se sospeche que la concentración de la anfetamina / metanfetamina en la muestra es muy baja debido a su adulteración o a otra causa, puede hacerse necesaria la preparación para el análisis, diez veces más concentrada.
²⁹

Carece de importancia que las soluciones de referencia y las muestras sean sales o bases: ambas serán satisfactorias. Debido al carácter básico de los disolventes de desarrollo, los compuestos se desplazan como las bases libres.
²⁹

Desarrollo de manchas

Usar una placa de cromatografía en capa delgada (CCD) acondicionada (precalentada durante 1 h a 70⁰ C). Mediante un marcador de manchas, marcar el origen a 2 cm del borde inferior de la placa. A partir de esta marca, medir 15 cm hacia arriba y trazar la línea final. Colocar aproximadamente 1 µg de la muestra de referencia en las posiciones 3, 10 y 17 de la placa. Aplicar en las posiciones 9, 11 y 12 los estándares de las drogas de interés. Sembrar la muestra control y la muestra problema en posiciones separadas. Sembrar 10 veces aproximadamente 3 µg por vez, dejando secar entre una y otra aplicación.
³⁰

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.

³⁰ Kaplan LA. Pesce AJ. Química Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1990. p. 381.



Desarrollo de las placas

Verter la fase móvil en el tanque recubierto con papel filtro en ambos lados. Colocar la(s) placa(s) en el tanque y dejar hasta que finalice la migración y el frente del solvente llegue a la línea final (aproximadamente 40 minutos).

Observación de la placa

Las placas se deben secar antes del examen visual. El secado puede efectuarse a temperatura ambiente o mediante el empleo de un secador de aire caliente en cuyo caso debe realizarse esta operación con mucho cuidado a causa de la volatilidad de las bases libres de anfetamina / metanfetamina.²⁹

Métodos de observación de la placa

- Luz ultravioleta a 254 nm
- Reactivo de ninhidrina
- Reactivo de yodoplatino potásico acidificado.

Observar primero la placa a la luz ultravioleta. A continuación pulverizar el reactivo de ninhidrina y calentar en un horno a 110°C durante 5 minutos. Las aminas primarias como la anfetamina producen manchas violetas o rosadas, mientras que las aminas secundarias como la metanfetamina, produce manchas de color más claro. La placa puede pulverizarse a continuación con la solución de yodoplatinato acidificado. La anfetamina y la metanfetamina producirán manchas de color gris-violeta-pardo sucio sobre un fondo rosado.²⁹

Debido a la volatilidad de las bases libres de anfetaminas, a la temperatura empleada en los disolventes de evaporación en la placa y al número de anfetaminas estructuralmente similares disponibles en el mercado ilícito, la cromatografía de capa delgada es de utilidad limitada y conviene ser cautelosos al interpretar los resultados.

Los valores de R_f de las manchas obtenidas con los reactivos y la detección ultravioleta de las sustancias desconocidas deben ser comparadas con estándares conocidos.²⁹

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. *Forens Sci. Inter.* 1998. 92: 49-58.



Preparación de reactivos de pulverización (Aerosol)

Reactivo de Yodoplatinato Potásico Acidificado: Disolver 0.25 g de cloruro platínico y 5 g de yoduro potásico adicionando agua hasta un volumen total de 100 mL. Agregar 2 mL de ácido clorhídrico concentrado.²⁹

Reactivo de Ninhidrina: Preparar una solución al 0.1% en isopropanol.²⁹

Referencia para cada droga (1 µg / mL): Colocar 10 mg de cada droga en un matraz aforado de 10mL. Disolver en metanol y llevar al volumen.³⁰

5.2 PRUEBAS DE DETECCIÓN

5.2.1 ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

Es un método rápido, sencillo y económico. Se usa generalmente para identificar y cuantificar una droga de abuso.¹⁹

METODO

Una alícuota de polvo se disuelve en metanol y se centrifuga para ser sometida al espectro UV-Visible.

Los espectros UV de las soluciones metanólicas de las muestras obtenidas en un espectrofotómetro UV-Visible en un rango de longitud de onda entre 190 y 360 nm, presentan máximos y mínimos proporcionalmente similares a los obtenidos con la solución de referencia.

5.2.2 ENSAYOS INMUNOLÓGICOS

Los ensayos inmunológicos son más complejos que las pruebas de revelado pero se realizan con facilidad y se emplean con frecuencia para fines de detección. En este tipo de ensayos, el metabolito del fármaco presente en la muestra compite contra un fármaco marcado con un número limitado de sitios de enlace en los anticuerpos específicos para el fármaco que se está analizando. El fármaco marcado en el ensayo inmunológico lleva un radioisótopo, una enzima o un compuesto fluorescente. Los ensayos inmunológicos incluyen un ensayo radioinmunológico (RIA), técnica de ensayo inmunológico por multiplicación enzimática (EMIT) y ensayo inmunológico por polarización fluorescente (FPIA).

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxyamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.

³⁰ Kaplan LA. Pesce AJ. Química Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1990. p. 381.

¹⁹ Jerrard DA. Designer drugs... a current perspective. J. Emerg. Med. 1990. 8 (6): 733-741.



Los métodos EMIT y FPIA no necesitan muestras con tratamiento previo, son sensibles en el rango de microgramos a nanogramos por mililitro, proporcionan resultados rápidos en caso de urgencia y están adaptadas para uso en instrumentos automatizados.³¹

5.2.2.1 ENZIMOINMUNOANÁLISIS (EMIT)

Es un ensayo inmunoenzimático basado en reacciones antígeno – anticuerpo.³²

Empleando este enzimoimmunoanálisis pueden ser detectadas en orina varias drogas tales como: D-anfetamina, metanfetamina, fenilpropanolamina, efedrina, etc., y los casos presuntivos son confirmados por métodos como la cromatografía gaseosa (GC), de capa delgada (TLC) y Cromatografía gaseosa /Espectrometría de masa (GC/MS).³⁰

El método de EMIT es uno de los más utilizados dado que se utiliza un equipo automatizado rápido de procesar.

Sistema Synchron LX Beckman Coulter

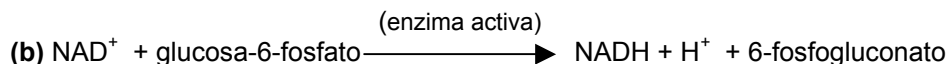
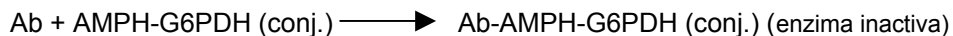
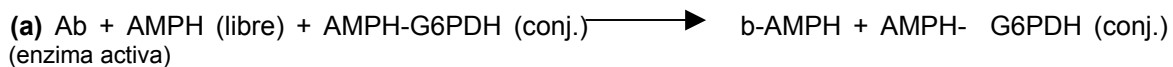
En el equipo Synchron LX 20 se lleva a cabo la metodología de EMIT: El reactivo Anfetaminas (AMPH), junto con los calibradores para Análisis de Drogas de Abuso (DAT) en orina de Synchron, se utiliza para determina la presencia de anfetaminas en orina humana, con un valor límite de 1000 ng/mL. En esta determinación, el reactivo AMPH se compone de anticuerpos específicos que pueden detectar anfetamina y metanfetamina en orina. Un conjugado de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), marcado con la droga, compite con la droga libre de la muestra de orina por un número fijo de lugares de enlace a los anticuerpos. Si la muestra no contiene la droga en su forma libre, el conjugado G6PDH marcado con la droga se liga al anticuerpo específico, lo cual inhibe la actividad enzimática. Esta reacción establece una relación directa entre la presencia de la droga y la actividad enzimática. La actividad enzimática de la G6PDH se determina mediante espectrofotometría, midiendo su capacidad para convertir en dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) a NADH (forma reducida). El sistema controla el cambio de absorbancia a 340 nm para calcular y expresar la velocidad de reacción. El resultado cualitativo presentado se basa en una comparación de la velocidad en la muestra con respecto a la velocidad límite calibrada.³³

³¹ Anderson SC, Cockagne S. Química Clínica. Editorial Interamericana. Mc Graw Hill. México. 1995. p. 475-76.

³² Procuraduría de Justicia . Manual de Procedimientos.

³⁰ Kaplan LA. Pesce AJ. Química Clínica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1990. p. 381.

³³ Beckman C. Manual de información química, sistemas Synchron LX. Beckman Coulter INC. Ref. 475000: Anfetaminas. 2001.

**Esquema de la reacción química**

Para esta prueba deben utilizarse muestras de orina fresca colectadas en recipientes de vidrio o de plástico (polipropileno, policarbonato, polietileno). Algunos plásticos adsorben las drogas. Las muestras de orina deben obtenerse siguiendo el procedimiento acostumbrado para cualquier análisis de detección de drogas y deben estar a temperatura ambiente (+15°C a +30°C).^{34,35}

Si la muestra no puede analizarse inmediatamente, se le puede conservar refrigerada a +4°C hasta un máximo de 7 días. Si es necesario almacenarla por un periodo más prolongado, las muestras deben congelarse a -20°C o menos.³⁴

En el cuadro 7 se mencionan algunas ventajas y desventajas de EMIT.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Rápido	Usualmente no específico a una sola droga.
Simple de usar	Cada grupo de droga es analizado separadamente.
Objetivo	No análisis de macromoléculas.
Límites de detección bajos	(Usualmente no es una desventaja para drogas)
Automatizado	

Cuadro 7. Ventajas y desventajas de EMIT.³⁶

³⁴ National Comité for clinical laboratory standars. Uric Drug testing in the clinica laboratory. Proposed guideline. NCCLS publication T / DM8 – P. 13 (7). Villanova. 1992

³⁵USP XXII, NF XVII. United States Pharmacopeial Convention, INC. Rockville. 1990.

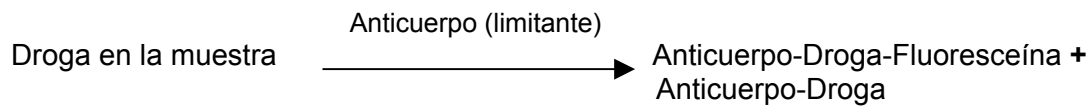
³⁶ Fenton JJ. Toxicology: a case oriented approach. P. 183-89.



5.2.2.2 INMUNOANÁLISIS DE POLARIZACIÓN FLUORESCENTE (FPIA)

FPIA es otro método de inmunoensayo desarrollado para varios tipos de análisis, incluyendo drogas de abuso y terapéuticas, por Abbott Diagnostics Corporation. FPIA es una reacción de enlace competitivo y trabaja mediante la siguiente reacción.³⁶

Droga-Reactivo Fluoresceína +

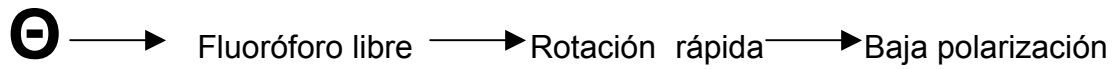
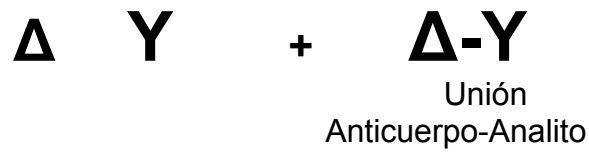


El mecanismo de FPIA se muestra en la figura 13.

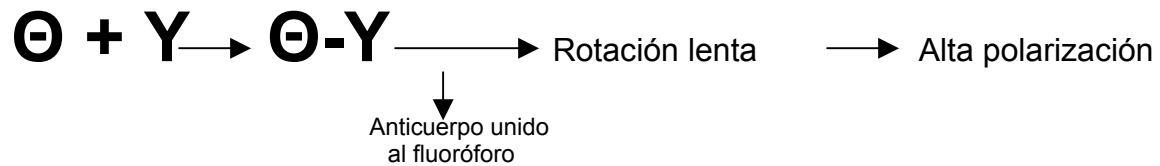
³⁶ Fenton JJ. Toxicology: a case oriented approach. P. 183-89.



MUESTRA POSITIVA



MUESTRA NEGATIVA



donde: Y Anticuerpo

Δ Analito

\ominus Fluoróforo

Figura 13. Mecanismo del FPIA ³⁶

³⁶ Fenton JJ. Toxicology: a case oriented approach. P. 183-89.



En el cuadro No. 8 se mencionan las ventajas y desventajas del FPIA

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Parcialmente automático Fácil de usar Semicuantitativo Límites de detección bajos Buena especificidad	Número limitado de reactivos distribuidos. Costo de reactivos relativamente alto Bajo rendimiento.

Cuadro 8. Ventajas y desventajas de FPIA ³⁶

5.3 PRUEBAS CONFIRMATORIAS

En pruebas de toxicología, las muestras encontradas positivas por una prueba de screening son analizadas por un segundo método denominado como “prueba confirmatoria”. Parecería ser redundante, pero hay muchas justificaciones para esta práctica. En primer lugar, una positividad adicional por un segundo método constituye una mayor evidencia de que la muestra contiene la droga en cuestión dado que legalmente y médicamente es crítico y por lo tanto hay la necesidad de ser exactos. Por lo cual dos pruebas refuerzan un argumento a favor de la presencia de una droga. En segundo lugar, usualmente los métodos de screening son muy sensibles, tanto que son raros los falsos negativos, pero algunos métodos de screening pueden no ser muy específicos, y pueden dar por lo tanto, resultados falsos positivos. Entonces, el método confirmatorio debe tener absoluta especificidad como científicamente sea posible. ³⁶

5.3.1 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (IR)

Es una de las técnicas más usadas para la identificación de compuestos desconocidos. Un espectro infrarrojo puede obtenerse en menos de dos minutos y la muestra no es alterada ni destruida. Cada compuesto produce un espectro diferente, de forma que un espectro infrarrojo es equivalente a una “huella dactilar” de la sustancia examinada.

Cada grupo funcional tendrá frecuencias características que sirven para identificar una sustancia desconocida. Estas frecuencias características se denominan “frecuencias de grupo” y son ejemplos típicos: OH, NH, C=O, C=N, C-O-C, C=C, NO₂, etc. Por ello un espectro infrarrojo puede dar con rapidez información sobre la presencia o ausencia de ciertos grupos funcionales. O características estructurales, presentes en un compuesto desconocido. ³⁷

³⁶ Fenton JJ. Toxicology: a case oriented approach. P. 183-89.

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



El espectro IR de la muestra en bromuro de potasio preferentemente, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda de los de una preparación similar de la muestra de referencia.¹⁹

Preparación de la muestra

A continuación se presentan la longitud de onda máxima de los espectros UV e IR para la anfetamina y sus derivados:

LONGITUDES DE ONDA MÁXIMA DE ABSORCIÓN UV E IR			
Anfetaminas	Absorción en medio ácido (nm)	Absorción en medio alcalino (nm)	Absorción Infrarroja (cm⁻¹)
Anfetamina	252, 257, 263	252, 257, 267	700,740,1495,1090,1605,825
4-metoxianfetamina (PMA)	274	275	1512,1259,1033,808
Dimetoxianfetamina (PMA)	255, 289	287	1604,1505,1224,1040
4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina	294	293	1625,1562,1498,1210
2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOB)	288	287	1512,1463,1224,1047
Metilendioxfanfetamina (MDA)	233, 285	285	1618,1259,1040,808
3,4,5-trimetoxianfetamina (TMA)	269	268	590,1512,1428,1132
3,4-metilendioxfanfetamina	234, 285	232, 285	485,1436,1238,1027
Metanfetamina	252, 257, 263	252, 258, 267	1491,1456,752,702

Cuadro 9. Longitud de onda máxima de espectros UV e IR.¹⁹

Aunque el espectro de infrarrojo puede ser la mejor técnica para la identificación de una sustancia, presenta el inconveniente de requerir una gran pureza de la muestra, y muestra algo elevada. En la actualidad el uso de esta técnica en Toxicología encuentra su mayor aplicación en combinación con la cromatografía de gases.³⁷

¹⁹ Jerrard DA. Designer drugs... a current perspective. J. Emerg. Med. 1990. 8 (6): 733-741.

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



5.3.2 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC O CLAR)

El cromatógrafo líquido es prácticamente igual que el cromatógrafo de gases, con la salvedad de sustituir la botella de gas a presión (fase móvil) por un sistema de impulsión de líquido (bomba) y de que el sistema de inyección (cámara de vaporización en gas-cromatografía) es un simple inductor de muestras en cromatografía líquida. Presentan en común: la columna permanente y reutilizable de alta eficacia, el sistema de termostización de la columna, la circulación continua de eluyente, la detección en continuo a nivel de microgramo de los solutos eluidos y la visualización gráfica del resultado en el “cromatograma”. El tratamiento cualitativo y cuantitativo es esencialmente idéntico. La precisión es mayor en la cromatografía líquida. La diferencia básica está en su utilidad.

Con la cromatografía líquida de alta resolución podemos separa eficazmente aquellas sustancias que posean una presión de vapor suficiente, sin sobrepasar a los 350°C.³⁷

Esta técnica es usada para investigar los componentes de detección de drogas.

a) **Fase normal**¹⁸

Columna: 125 nm por 4.9 mm de diámetro interno.

Material de relleno: Sílice de calidad CLAR, de 5µm de diámetro (Spherisorb S5W).

Fase móvil: Pueden efectuarse separaciones igualmente buenas mediante el empleo de la fase **A** o **B**

A) Una solución que contenga 1.17 g (0.01 M) de perclorato de amonio en 1 litro de etanol. Ajustar el pH a 6.7 agregando NaOH 0.1 M en etanol.

B) Metanol: solución acuosa tampón de nitrato de amonio (90:10 v/v). Para preparar las solución tampón agregar 94 mL de amoníaco concentrado y 21.5 mL de ácido nítrico concentrado a 884 mL de agua y ajustar después el pH a 10 con amoníaco.

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.

¹⁸ Jerrard DA. Designer drugs... a current perspective. J. Emerg. Med. 1990. 8 (6): 733-741.



Velocidad de flujo:	2 mL por minuto.
Detección:	UV a 254 nm.
Preparación de la muestra:	Todas las sustancias se disuelven en metanol Para obtener una concentración de 1mg de base libre por mililitro.
Soluciones patrón:	Disolver una cantidad suficiente de sal de Metanfetamina o Anfetamina para obtener una solución que contenga 1 mg de base libre por mL de metanol.
Volumen de inyección:	1 a 5 microlitros por jeringa o inyector de Bucle.
Cuantificación:	Por áreas de pico, método del patrón externo.

b) Fase inversa

Columna:	250 mm por 4 mm de diámetro interior.
Material de relleno:	Octadecil-sílie de calidad CLAR, 5um de Diámetro (LiChrosorb RP-18).
Fase móvil:	C) Acetonitrilo: acetato de amonio acuoso al 1% Dietilamina acuosa al 2.5% (40:45:15). El pH se ajusta a 8 – 9 mediante la adición de amoníaco o de ácido acético.
Velocidad de flujo:	1.5 mL por minuto.
Temperatura:	35°C
Detector:	UV a 254 nm.
Preparación de muestra:	Todas las sustancias se disuelven en una mezcla De 2 partes de agua y de 1 parte de acetonitrilo, para obtener una concentración aproximada de 2-6 mg / mL.



Soluciones de referencia: Disolver una cantidad suficiente de patrones de Anfetaminas o Metanfetaminas en una mezcla de 2 partes de agua y 1 parte de acetonitrilo para obtener una concentración de 2 mg / mL.

Volumen de Inyección: 10 – 20 µL por inyección de Bucle.

Cuantificación: Por áreas de picos, método del patrón interno, utilizando Lidocaína o Procaína o el método del patrón externo.

Resultados: **Los coeficientes de tiempo de retención (en minutos) son los siguientes:** ²⁹

SISTEMA	FASE NORMAL		FASE INVERSA
	A	B	C
Compuesto			
Anfetamina	0.9	2.0	6.0 min.
Metanfetamina	2.0	2.07	11 min.
Efedrina	1.0	1.79	-----

²⁹ Furnari C. Ottaviano N. Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. Forens Sci. Inter. 1998. 92: 49-58.



5.3.3 CROMATOGRAFIA DE GASES (GC) o GASES LÍQUIDOS (GLC)

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

Se introduce la muestra en el inyector, donde es volatilizada inmediatamente y transportada por el gas portador a través de la columna. Los componentes de la mezcla se mueven a través de la columna a velocidades distintas que dependen de su volatilidad relativa y su solubilidad en la fase estacionaria. Los componentes más solubles son retenidos más tiempo en la fase estacionaria y los menos solubles atraviesan con mayor rapidez la columna.³⁷

La resolución de una mezcla en sus componentes es función de:

- Longitud y diámetro de la columna.
- Soporte específico y concentración de la fase estacionaria.
- Naturaleza y velocidad del gas portador.
- Tamaño de la muestra.
- Propiedades físicas y químicas de los componentes de la mezcla.

Cada componente de la mezcla es detectado a un tiempo específico y característico en unas determinadas condiciones de trabajo (Tiempo de Retención, T_r). El tiempo de retención es equivalente a la R_f en cromatografía en placa fina y se define como “el tiempo transcurrido desde la introducción de una muestra en la columna hasta que sale de ella y es detectada”. La detección de la señal puede conseguirse con los detectores:

- Conductividad térmica
- Ionización de llama (FID)
- Captura electrónica
- Nitrógeno – fósforo

La señal es amplificada electrónicamente y registrada como una serie de picos, obteniéndose así un cromatograma. El análisis cualitativo se basa en los tiempos de retención para cada pico, mientras que la intensidad de la señal (en área de pico o altura de pico) es función de la concentración de cada componente. Así es posible la cuantificación mediante la utilización de patrones de concentración conocida, en cualquiera de las modalidades normalmente empleadas (patrón interno, curva de calibración).

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



La cromatografía de gases representa sin duda una de las más importantes herramientas con que se cuenta desde su introducción hasta hoy día, por las ventajas que presenta. La precisión de un análisis por gas – cromatografía se sitúa por término medio alrededor de $\pm 2\%$, con un límite de sensibilidad de aproximadamente 1–5 $\mu\text{g/mL}$.³⁷

Reactivos

Hidróxido de Sodio 10 N
Terbutilmetil éter (grado reactivo analítico)
Sulfato de sodio anhidro
Difenilamina (1000 ppm = 1 mg/mL en MeOH como estándar interno (EI)).

Equipo

Agitador mecánico
Centrífuga
Congelador

1. Preparación de la muestra

El método consiste en una extracción líquido – líquido con terbutilmetil éter (TBME) de la muestra alcalinizada y su posterior análisis por cromatografía de gases con detector de nitrógeno – fósforo. Este método es útil para detectar drogas de abuso, por ejemplo: MDA, anfetamina, metilamfetamina y fenilpropanolamina.

2. Parámetros cromatográficos

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

Inyector

- Programa de temperatura 250°C
- Modo: Split 1:10
- Presión 9.2
- Flujo total 8.4
- Flujo total del split 6 mL/min.
- Gas saber 20 mL/min por 2 minutos

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



Columna

- Columna Ultra HP1 metil siloxano (12 m de largo x 0.2 mm de diámetro interno x 0.33 um de espesor de película)
- Presión constante 9.2 psi
- Flujo en la columna: 0.6 mL / 7min.

Detector

- Temperatura 300°C
- Flujo de H₂ : 3 mL / min

Horno

- Temperatura inicial 90°C – 10°C / min, hasta 180°C – 30°C / min. Hasta 300°C
- Tiempo de corrida: 18 min.

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



5.3.4 CROMATOGRAFIA DE GASES ACOPLADA A ESPECTROFOTÓMETRO DE MASAS (GS / MS)

Extracción

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

Otro procedimiento, aunque más tardado es la extracción con cloroformo: isopropanol (9:1) después de la adición de NaOH a la orina, se centrifuga y se separa la fase orgánica que se concentra por evaporación. Estas extracciones son eficientes en un 53 y 65% para anfetaminas y metanfetaminas respectivamente. Aunque estos porcentajes son bajos, la concentración de anfetaminas encontradas en la orina generalmente son altas.⁴¹

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

Se han reportado recuperaciones de 78% al 87% para anfetaminas y metanfetaminas utilizando Detectabuse (Biochemical Diagnostics) que emplea la extracción por columna. Usando la extracción Bond Elut Certify en columna, se llega a recuperar entre el 66 y 81% de las anfetaminas y metanfetaminas.

Los autores determinan que las extracciones de baja eficiencia son debidas a la evaporación de anfetaminas y metanfetaminas, y son mejores que la extracción por columna, en la que después de la elusión en la columna, el extracto orgánico es concentrado y reconstituído en 1-clorobutano y lavado con NaOH 1 M. Esta adición asegura una extracción pura. El método es efectivo en la extracción de MDMA en orina con recuperación del 95%.⁴¹

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

La orina o las muestras gástricas son extraídas con solventes orgánicos a un pH determinado, seguido por un análisis mediante cromatografía de capa delgada. Simultáneamente se realizan pruebas de enzimoimmunoanálisis. Los resultados positivos se confirman mediante técnicas especialmente elegidas.⁴¹

⁴¹ Rodger J, Foltz TL. GC / MS analysis of body fluids for drugs of abuse. CRC Press INC. 1995. p. 19-28.



Derivatización

Las anfetaminas y metanfetaminas pueden analizarse por GC / MS con derivatización. De esta forma se mejoran las fracciones iónicas y se logran obtener iones característicos para aminas primarias y secundarias y ello permite la estabilidad de las moléculas en el proceso de separación por cromatografía.

Se han realizado derivatizaciones con anhídrido heptafluorobutírico (HFBA), adicionándolo a la muestra extraída manteniendo con una incubación de 20 minutos utilizando 25 μ L de HFBA, se obtienen resultados de 50 μ L de anfetamina, si se aumenta el tiempo de incubación o la concentración no incrementa la producción de productos derivados.⁴¹

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

Todas las técnicas de identificación de drogas de abuso, tanto pruebas presuntivas como confirmativas son una herramienta útil para determinar resultado en un peritaje en muestras biológicas principalmente en orina, para apoyar en el esclarecimiento de los hechos en procesos legales.⁴¹

⁴¹ Rodger J, Foltz TL. GC / MS analysis of body fluids for drugs of abuse. CRC Press INC. 1995. p. 19-28.



CAPITULO 6

ANÁLISIS QUÍMICO

-

TOXICOLOGICO



6. ANÁLISIS QUÍMICO-TOXICOLÓGICO

La investigación toxicológica es el conjunto de procedimientos analíticos que tienen por objeto el aislamiento, identificación y determinación cuantitativa de los tóxicos, tanto en vivo como en el cadáver, con la finalidad de permitir el diagnóstico y esclarecimiento de los hechos.³⁷

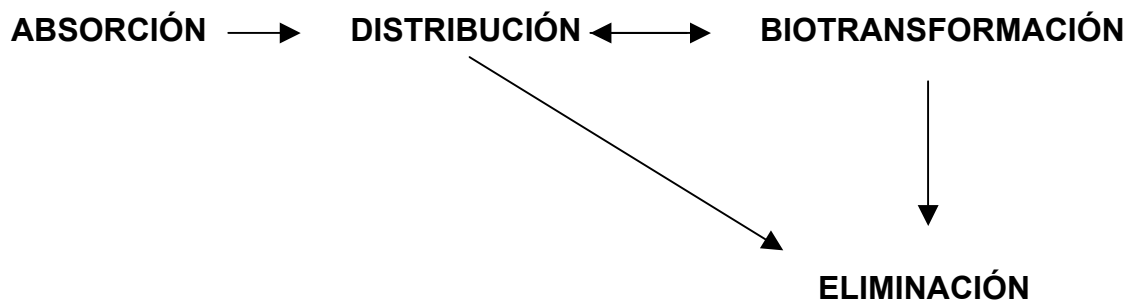
El toxicólogo forense debe ser capaz de detectar cualquier sustancia química (exógena) presente en el material biológico objeto del estudio.

Normalmente un “análisis toxicológico completo” a ciegas, para detectar la presencia de cualquier sustancia extraña, no se realiza, y tampoco es solicitado en tales términos, especialmente si existe una buena comunicación entre el patólogo, el investigador y el toxicólogo analista. Cada caso tiene sus peculiaridades y el soporte toxicológico requerido debe ser planteado y solicitado adecuadamente.

Frecuentemente se plantea en toxicología forense la identificación de un compuesto o sustancia (tabletas, cápsulas, drogas de abuso, restos de jeringa, etc.). La petición de un análisis toxicológico, en definitiva, debe ser lo más específica posible.

6.1 METABOLISMO DE LOS TÓXICOS

Para estudiar correctamente la situación, se debe tomar en cuenta la cinética del tóxico en el organismo por medio del siguiente esquema:



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

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

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



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

6.2 FACTORES QUE AFECTAN EL METABOLISMO DE LOS TÓXICOS

Son de especial importancia los siguientes:

- 1) **Vía de entrada:** El metabolismo de un tóxico depende a veces de la vía de entrada, en particular, cuando la administración se hace por vía oral o intravenosa. Esto puede influir en los niveles de la sustancia y sus metabolitos en sangre, tejido y excretas.

Un tóxico administrado por vía oral, puede seguir una ruta metabólica distinta que el administrado parenteralmente y en especial por vía intravenosa. La razón está en que, al administrar oralmente el tóxico, se va a encontrar con:

- a) Enzimas gastrointestinales secretadas al intestino.
- b) Flora intestinal que puede metabolizar algunos xenobióticos.
- c) Enzimas de la mucosa gastrointestinal durante la absorción.
- d) Acidez gástrica que pueden modificar algunos compuestos.

En la administración intravenosa, el compuesto llega al torrente circulatorio directamente y evita el metabolismo en el tubo gastrointestinal, a menos que posteriormente sea excretado por la bilis.

- 2) **pH urinario:** Algunos tóxicos originan en su metabolismo productos de conjugación muy polares, como glucurónidos, sulfatos y derivados de aminoácidos, que son ácidos fuertes, casi totalmente ionizados al pH corporal y fácilmente excretados por el riñón por intermedio de una combinación de filtración glomerular, secreción tubular activa y poca o nula reabsorción pasiva. Su excreción es independiente del pH, pero en la mayoría de los tóxicos son ácidos y bases débiles, y en tal caso, la excreción y la extensión de su metabolismo dependen estrechamente del pH urinario (ver cuadro 10).³⁷

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



COMPUESTO	pH URINARIO	EXCRECIÓN DE PRODUCTO SIN TRANSFORMAR (%)
Anfetamina	5	57
Anfetamina	8	3
Metanfetamina	5	63
Metanfetamina	8	2
Efedrina	Acido	90
Efedrina	Básico	27

Cuadro 10. Excreción de anfetaminas dependiente del pH.

6.3 CONSECUENCIAS ANALÍTICAS DEL METABOLISMO

Es de gran importancia realizar los siguientes planteamientos:

1.- Qué se busca: Dependiendo de la intensidad y tipo de metabolismo, puede aparecer en los fluidos o tejido en su forma original o como productos de transformación (metabolitos) libres o conjugados con diferentes compuestos.

2.- Dónde se debe buscar: Las propiedades físico-químicas del tóxico y sus metabolitos de un mismo compuesto determinan una distribución característica según los casos y la conveniencia de realizar la investigación en orina, sangre, etc., las principales muestras de fluidos biológicos para el análisis toxicológico se describen en el cuadro 11.

3.- Cómo buscar: Una vez que se sabe que compuestos hay que investigar y dónde se realiza su búsqueda, se pueden elegir las condiciones óptimas para su extracción.³⁷

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



6.4 PRINCIPALES MUESTRAS PARA EL ANÁLISIS TOXICOLÓGICO

Las muestras usadas con mayor frecuencia son: contenido gástrico, orina, sangre, hígado, bilis, cerebro y riñones.

A continuación se describen los tipos de muestras que pueden ser utilizadas para el análisis toxicológico.

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

Cuadro 11. Principales muestras de fluidos biológicos para el análisis toxicológico.^{45, 46}

⁴⁵ Villanueva E, Cañadas A. Investigación toxicológica en: Gisbert C. Medicina legal y toxicológica. Masson – Salvat. 4ª. Edición. P 576-86.1985

⁴⁶ Contreras FA, Estudio sobre implementación de técnicas analíticas rápidas de toxicología para guardias bioquímicas y laboratorios de mediana complejidad. 1987.



6.5 PROCEDENCIA DE LAS MUESTRAS

6.5.1 Muestras procedentes de un sujeto vivo

Los objetivos que se persiguen en el terreno médico-legal mediante el análisis de este tipo de muestras son:

- Comprobar un estado tóxico y su pronóstico o circunstancias.
- Detectar el consumo de drogas de abuso.
- Establecer el diagnóstico de enfermedades que interesen con fines judiciales.

La normativa recomendable es la siguiente:

1.- Sangre total sin coagular

- *Conservador:* 2 gotas de heparina o de solución al 10% de fluoruro sódico o EDTA – K₂ por cada 5 mL de sangre.
- *Cantidad:* como mínimo 20 mL para la investigación toxicológica general (screening) y la posterior confirmación y cuantificación del tóxico.

2.- Orina

- *Conservante:* no debe añadirse ningún conservador o, en todo caso, azida sódica (1% p/v). Conservar en frío.
- *Cantidad:* un mínimo de 50 mL para “screening” general de tóxicos y posibles determinaciones especiales. En general no se requiere de orina de 24 horas.

Las muestras serán dispuestas en recipientes de tamaño adecuado, perfectamente limpios, secos y cerrados herméticamente. En el caso particular de las drogas de abuso debe vigilarse estrechamente la recolección de muestras y su envío al laboratorio para garantizar que la muestra analizada corresponde al individuo en cuestión y no ha sido alterado en algún modo.³⁷

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



6.5.2 Muestras procedentes de autopsia

En los casos en los que se desconoce totalmente la naturaleza del tóxico a investigar, es preciso remitir al laboratorio las siguientes muestras:

- Un frasco seco con sangre en una cantidad de unos 100 mL.
- Un recipiente con el estómago y su contenido además de vómitos y lavados gástricos que en el tratamiento de urgencia se hicieran con agua sola.
- Un frasco de orina, toda cuanto se pueda extraer.
- Un recipiente con cerebro (aproximadamente 100 g).
- Un recipiente con hígado (aproximadamente 100 g).
- Un recipiente con la vesícula biliar.
- Un recipiente con una cuña renal (aproximadamente 100 g).
- Un recipiente con pulmón (aproximadamente 100 g).
- Cuando se sospecha de intoxicaciones crónicas, deberán recogerse muestras de cabello, uñas o huesos.

Observaciones:

- Nunca se añadirán agentes conservadores a las muestras, excepto en la sangre para la determinación de alcohol etílico y disolventes, que llevarán fluoruro sódico.
- Nunca se conservarán en formol muestras de vísceras destinadas al análisis químico-toxicológico, reservándose aquel para muestras en que interese el estudio histopatológico.³⁷

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.



6.5.3 Muestras procedentes del lugar de los hechos

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

En caso de que las muestras aparezcan adheridas a soportes móviles y ello sea posible, no se desprenderán de aquellos y se enviará el conjunto.³⁷

6.6 ORIENTACIÓN DEL ANÁLISIS TOXICOLÓGICO.

Dada la complejidad de los problemas analíticos toxicológicos y el gran número de tóxicos que en la práctica dan lugar a intoxicaciones, es necesario facilitar al perito toxicológico todos los datos que tienden a simplificarlos. Con este fin, debe remitirse al laboratorio de análisis toxicológicos información detallada de todos los antecedentes que puedan orientar a la investigación. Se deben incluir los antecedentes sumariales, los datos anatomopatológicos resultantes de la autopsia médico-legal, la sintomatología con la que cursó la presunta intoxicación, el diagnóstico clínico del médico que trató al enfermo y el tratamiento, los hallazgos en el lugar en que se encontró a la víctima y las declaraciones de los familiares, compañeros o vecinos del presunto intoxicado incluso, si el médico forense ha llegado a un diagnóstico provisional del tóxico responsable, debe hacerse constar. Todos estos datos facilitarán en forma considerable la investigación toxicológica, dirigiéndose de modo preferente la marcha analítica hacia el tóxico o el grupo de tóxicos, entre los que se halla probablemente la solución del problema planteado.⁴⁵

6.7 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Uno de los problemas más difíciles con que se encuentra el toxicólogo forense es la interpretación de los resultados analíticos. Debe tomarse en cuenta que el resultado de un análisis toxicológico no debe tomarse en un sentido matemático absoluto, sino que debe interpretarse de acuerdo con el conjunto de datos y circunstancias que acompañan cada caso particular. En la interpretación cabe considerar, en primer lugar la posibilidad de que no se detecte el tóxico responsable de la intoxicación. Esto puede deberse a tres causas:

³⁷ Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.

⁴⁵ Villanueva E, Cañadas A. Investigación toxicológica en: Gisbert C. Medicina legal y toxicológica. Masson – Salvat. 4ª. Edición. P 576-86.



- Defectos en el método analítico utilizado, principalmente en la extracción y también en la detección si las técnicas no eran suficientemente sensibles.
- La descomposición del tóxico durante el almacenamiento de las muestras, bajo la influencia de varios factores.
- Que el tóxico se haya eliminado antes de producirse la muerte y colectarse las muestras.

Por otro lado, aunque se consiga detectar un tóxico y se llegue a un resultado cuantitativo, la interpretación puede ser difícil por varias razones.

El primer paso en la interpretación consiste normalmente en comparar los niveles del tóxico detectado con valores terapéuticos y letales existentes en la bibliografía o acumulados de la propia experiencia. Este procedimiento puede dar una primera indicación sobre las consecuencias de la presencia de un tóxico en el organismo.

Pero existen discrepancias importantes entre los valores para las dosis tóxicas estimadas por diferentes autores, así como entre las concentraciones tóxicas y el estado clínico de un sujeto.

Dichas discrepancias obedecen a diversas causas:

- Insuficiente soporte estadístico de los datos referentes a concentraciones tóxicas y letales.
- Diferencias en los valores de concentraciones tóxicas en las distintas muestras: sangre total, plasma, suero hígado, etc. A veces se confunden los datos de sangre total – suero – plasma, cuando en la práctica pueden ser muy diferentes y, por tanto, no comparables.
- Diferencias individuales en la sensibilidad de un tóxico por causas genéticas, metabólicas o circunstanciales.
- Interacciones entre tóxicos. Este factor representa un obstáculo importante para la interpretación del análisis toxicológico, ya que existe la posibilidad de que haya una potenciación de efectos (sinergismo) o un antagonismo. La interacción de dos o más tóxicos con actividad depresora del sistema nervioso central, por ejemplo, puede originar la muerte, aunque ninguno de los dos por separado alcance niveles considerados tóxicos.
- Diferencias de sensibilidad y exactitud en las técnicas analíticas empleadas.

Se debe hacer énfasis en la necesidad de un estudio minucioso de todos los datos disponibles en un caso concreto y de la estrecha colaboración entre analista, anatomopatólogo forense e investigadores para una correcta interpretación del resultado de un análisis toxicológico.



CAPITULO 7

DELITOS CONTRA LA SALUD



7. DELITOS CONTRA LA SALUD

El fenómeno del narcotráfico es considerado actualmente como un problema de seguridad nacional; su combate, real o disfrazado, requiere la suma de considerables recursos humanos, técnicos, económicos. Desafortunadamente, depende más de las limitantes y las condicionantes extranjeras que de la buena voluntad y falta de oficio político de nuestros gobernantes.

Observación preliminar

Delitos comprendidos que en el Título Séptimo Capítulo I, artículos 193 a 199 del antes denominado *Código Penal para el distrito Federal en Materia de Fuero Común, y para toda la República en Materia de Fuero Federal*, pero que a raíz de las reformas en materia penal de 1999 dichos delitos fueron derogados según publicación de la Gaceta Oficial del Distrito Federal de fecha 17 de septiembre de 1999, tal y como aparece en el actual *Código Penal para el Distrito Federal*.

En la exposición de motivos de fecha 23 de agosto de 1999, la Asamblea Legislativa del Distrito Federal, I Legislatura, justificó extraer el referido articulado del *Código Punitivo*, en virtud de su contenido refiere a delitos de naturaleza federal.

7.1 CONCEPTOS

Droga: Deriva de la voz anglosajona “Drug”, que significa “seco”, “árido”.

“El nombre genérico de ciertas sustancias minerales, vegetales o animales que se emplean en la medicina, en la industria o en las bellas artes o bien una sustancia o preparado medicamentoso de efecto estimulante, deprimente o narcótico” (Dicc. De la lengua española)

“Droga es toda sustancia que por el consumo repetido provoca en el hombre un estado de intoxicación periódica perjudicial para él y para la sociedad”

“Toda sustancia que cuando se introduce en un organismo vivo puede modificar una o varias funciones” (OMS).

“Se entiende por drogas, las sustancias naturales o sintéticas incluídas en las listas I y II de los anexos al convenio único del 30 de marzo de 1961 sobre estupefacientes” (Derecho Internacional actual).



Fármaco: Etimológicamente, deriva del latín “*farmacum*”, o sea, lo que se asemeja a medicamento.

Son fármacos naturales los que provienen de vegetales o animales, y sintéticos, cuando su origen se da en el laboratorio a partir de sustancias distintas en su estructura química característica y semisintéticas a raíz de ser obtenidos químicamente de otros productos naturales.

Fármaco es cualquier sustancia capaz de modificar los sistemas biológicos en sus componentes estructurales y funcionales. Su empleo es clínico cuando abarca tanto el diagnóstico, pronóstico y curación, y experimental cuando se trata de conocer su influencia en los fenómenos biológicos.

Psicotrópicos o Neurotrópicos: Son aquellas sustancias que provocan en el sujeto que las ingiere un cambio en la psique, una deformación de la misma. Ej. LSD, mescalina, hongos alucinantes, anfetaminas, etc.

Al igual que los estupefacientes, los psicotrópicos pueden crear dependencia física o psicológica y comprenden tres tipos: psicolépticos, psicoanalépticos y psicodislépticos.

Clasificación de las sustancias psicotrópicas:

- Las que tienen valor terapéutico escaso o nulo y que por ser susceptibles de uso indebido o abuso, constituyen grave problema para la salud pública. Ej: mescalina, psolicina, hongos alucinantes.
- Las que tienen algún valor terapéutico, pero representan peligro grave para la salud pública. Ej: Anfetamina, fenetilina, secobarbital.
- Las que tienen valor terapéutico y representan grave riesgo para la salud pública. Ej: Brotizolam, diazepam, clobazam.
- Las que tienen amplios usos terapéuticos y constituyen un problema menor para la salud pública. Ej: barbital, cafeína, buspirona.
- Las que carecen de valor terapéutico y se utilizan corrientemente en la industria, mismas que se determinarán en las disposiciones reglamentarias correspondientes.

Narcóticos: Son los estupefacientes, psicotrópicos y demás sustancias o vegetales que determinen la Ley General de Salud, los convenios y tratados Internacionales de observancia obligatoria en México y los que señalen las demás disposiciones legales aplicables en la materia.

Por narcóticos también se entienden los estupefacientes, psicotrópicos y demás sustancias susceptibles de producir dependencia física o psíquica, que se incluyan en las listas que la autoridad sanitaria debe elaborar con este fin y actualizar periódicamente.



Tráfico ilícito: Comprende el cultivo o cualquier tráfico de estupefacientes contrario a las disposiciones de las leyes o convenios.

Fabricación: Abarca todos los procedimientos distintos de la producción, que permitan obtener estupefacientes, incluidas la refinación y la transformación de unos estupefacientes en otros.

Cultivo: El Poder Judicial de la Federación considera que es una modalidad en la que, entre la siembra y la cosecha, existe un periodo de cuidados en le desarrollo de las plantas que hacen posible una producción destinada a las actividades del narcotráfico.

Tenencia: En materia de narcóticos, es la posesión de drogas tóxicas o estupefacientes en condiciones tales que por su cantidad o circunstancias puede inferirse que se destinaba a un tráfico ilícito, oneroso o gratuito.

Posesión: Es un elemento configurativo del delito contra la salud y no necesariamente refiere a que el agente lleve la droga consigo mismo, sino que ésta se encuentre bajo su control personal y dentro del radio de acción de su disponibilidad.

Farmacodependiente: Es todo individuo que sin fin terapéutico tenga el hábito o la necesidad de consumir algún estupefaciente o sustancia psicotrópica.

Adicción: Desde el punto de vista farmacológico, es sinónimo de dependencia física y consiste en un estado de adaptación biológica que se manifiesta por trastornos fisiológicos más o menos intensos cuando se suspende bruscamente la droga (síndrome de abstinencia).

Narcotráfico: Es la realización de aquellas conductas que, en los referente a drogas, prohíbe la norma jurídica, ya en Tratados internacionales, ya en el Código punitivo, ya en la ley sanitaria.

Delitos en materia de narcóticos: Refiere a toda conducta por la cual, se pretende o se logra el consumo, el tráfico, la producción, la tenencia y el proselitismo en el uso de las drogas y/o narcóticos prohibidos por las leyes aplicables.



7.2 NATURALEZA JURÍDICA

La naturaleza jurídica del delito en comento consiste, como su nombre lo indica, en el tráfico, producción, tenencia, proselitismo y todo acto relacionado al narcotráfico. El bien jurídicamente tutelado es la *salud pública*.

El artículo 193 del Código Penal del Distrito Federal (CPDF) estima como narcóticos a los estupefacientes, psicotrópicos y demás sustancias o vegetales que determinen la Ley General de Salud , los Convenios y Tratados internacionales de observancia obligatoria en México y los estipulados por las demás disposiciones legales aplicables en materia.

7.2.1 DEFINICIÓN LEGAL

Las hipótesis de la comisión del delito considerado como tipo o base se expresan en el numeral 194 el cual contempla las situaciones siguientes:

- La fracción primera refiere al activo que produzca, transporte, trafique o comercie, suministre aún gratuitamente, o prescriba alguno de los narcóticos señalados en la *Ley General de Salud*.
- La fracción segunda refiere a quien introduzca o extraiga del país alguno de los narcóticos referidos, aunque fuere en forma momentánea o en tránsito.
- La fracción tercera hace referencia al aporte de recursos económicos o de cualquier otra especie, o colabore de cualquier manera al financiamiento, supervisión o fomento para posibilitar la ejecución de alguno de los delitos relacionados con el narcotráfico.
- La fracción cuarta alude a quien realice actos de publicidad o propaganda para que sea consumida cualquiera de las sustancias a que refiere la *Ley General de Salud*.

El artículo 194 señala que, además de las penas previstas para las acciones que preceden, se les privará del cargo o comisión e inhabilitación para ocupar otro, hasta por 5 años, a los servidores públicos que, en ejercicio de sus funciones o aprovechamiento de su cargo, permitan, autoricen o toleren cualesquiera de las conductas señaladas en dicho precepto.

El artículo 195 estipula una punibilidad para quien posea alguno de los narcóticos sin la autorización correspondiente a que refiere la *Ley General de Salud*, siempre y cuando esa posesión sea con la finalidad de ejecutar alguna de las conductas señaladas en dicho precepto.



7.2.2 LEY GENERAL DE SALUD

La Ley General de Salud se compone de 18 títulos, de los cuales el undécimo en sus Capítulos V y VI refieren a los estupefacientes y psicotrópicos.

Los artículos 234 a 243 refieren al concepto, procedimiento, prescripción, surtido y la preparación de estupefacientes.

El Capítulo VI refiere a las sustancias psicotrópicas (concepto, medidas de control y vigilancia que deben adoptar las autoridades sanitarias, etc.)

CONCLUSIONES

La identificación de los precursores e intermediarios que se emplean y se producen en las rutas de síntesis de metanfetamina y MDMA son de gran importancia ya que ello se utiliza como evidencia que se aporta para que el juez reciba verdaderos y auténticos dictámenes de solidez técnica.

Así mismo, el conocimiento de la farmacología y características de estas sustancias contribuyen a la comprensión de los efectos tóxicos que ejercen en el organismo y pueden orientar hacia propuestas de nuevas técnicas para su determinación en una investigación pericial.

Las técnicas de Espectrofotometría infrarroja, Resonancia magnética nuclear (RMN) y Cromatografía de líquidos y de gases acoplados a Espectrofotometría de masas son altamente confiables en la identificación de precursores, intermediarios y productos finales de los derivados anfetamínicos (metanfetaminas y MDMA) para lo cual el perito químico se apoya previamente en pruebas presuntivas las cuales también son de gran importancia, ya que le indican hacia dónde debe dirigir su investigación para emitir el resultado final.

Esta revisión bibliográfica pretende apoyar, como material de consulta a las personas interesadas en el tema, ya sea con fines educativos o bien en el campo de la química legal.

ANEXO 1

GLOSARIO

Glosario

Actividad óptica

Capacidad de las moléculas quirales para rotar el plano de polarización de la luz polarizada en un plano.

Adicción

Estado de intoxicación periódica o crónica por fármacos que son perjudiciales para el individuo o para la sociedad.

Anfetaminas

Aminas simpaticomiméticas, estimulantes, obtenidas por síntesis química. Poseen propiedades farmacológicas que aumentan la actividad del Sistema Nervioso Central (SNC).

Compuesto dextrorrotatorio

Derivado del griego dexios (hacia la derecha).

Compuesto que hace girar el plano de luz polarizada hacia la derecha (en el sentido de las manecillas del reloj). Se abrevia con el prefijo (+) (primitivamente d-)

Compuesto levorrotatorio

Derivado del latín laevus (hacia la izquierda).

Compuesto que hace girar el plano de luz polarizada hacia la izquierda (en el sentido contrario a las manecillas del reloj). Se abrevia con el prefijo (-) (primitivamente l-).

Cromatografía

Cualquiera de diversas técnicas que se emplean para separar mezclas de compuestos químicos en sus componentes individuales sobre la base de las diferencias en sus afinidades relativas por dos medios distintos: uno es la fase móvil (p. Ej. Líquido (solvente) o gas en movimiento), y el otro, la fase estacionaria o absorbente (p. Ej. Sólido poroso, gel o líquido en relación con un soporte sólido inerte poroso).

Depresores

Sustancias que al ser consumidas producen el efecto contrario que las anteriores, o sea, depresión de las funciones psíquicas y biológicas. Esto no significa que produzca tristeza o estados psíquicos de depresión, sino un retardo o disminución de los impulsos, por ejemplo alcohol, tranquilizantes, hipnóticos, sedantes, opio, etc.

Droga

Agente o sustancia química empleada en el tratamiento, curación, profilaxis o diagnóstico de las enfermedades, incluyendo las drogas de abuso que, aunque algunas tienen propiedades terapéuticas, por la dependencia que generan no son viables para su uso terapéutico.

Droga de abuso

Son todas aquellas sustancias que producen dependencia y que se emplean voluntariamente para provocarse determinadas sensaciones o estados síquicos no justificados terapéuticamente.

Droga de diseño

Psicofármaco sintético producido de forma clandestina, que semeja algunas drogas legales o lícitas d amplio consumo, y que puede generar amplia demanda. Conjunto nuevo d drogas de abuso diseñadas y sintetizadas por químicos clandestinos y que son semejantes farmacológicamente a sustancias controladas, generalmente opioides o derivados fundamentalmente de las anfetaminas alucinógenas.

Estimulantes

Sustancias cuyom efecto es el de estimulación, producen un estado de excitación o aceleramiento de las funciones psíquicas y biológicas.

Enantiómero

Compuestos cuyas moléculas son imágenes especulares, es decir, que no se pueden superponer.

Espectro

Patrón producido cuando un rayo de luz blanca atraviesa un prisma. El grado de refracción depende de la longitud de onda; en consecuencia, los colores se extienden formando una banda. Gráfico de la intensidad de radiación detectada en función de las magnitudes relacionadas: longitud de onda, frecuencia o energía; el espectro de absorción de una sustancia química; el espectro de emisión de un elemento, etc.

Estupefaciente

De la expresión latina stuporem facientes, que se refiere a sustancias que general alteración mental, es decir, aquellas que producen sueño o estupor y que alivian el dolor, por ejemplo, los narcóticos.

Excreción

Proceso que elimina del organismo los desechos y productos finales del metabolismo. Por ejemplo, la eliminación de los desechos llevados por la orina y la detoxificación de drogas y toxinas por el hígado y su eliminación por la bilis.

Isomería

Relación entre dos o más compuestos químicos diferentes con la misma fórmula molecular, pero con diferentes estructuras y propiedades. Los compuestos son isómeros (uno de otro) e isoméricos (uno a otro). Se clasifica en Isómeros estructurales (constitucionales y de posición) y estereoisomería (configuracional, estereoquímico y espacial).

Mezcla racémica

Una solución de cantidades iguales de dos enantiómeros, ópticamente inactiva. Algunas veces se le llama modificación racémica, racemato, par (d,l) o par (+-). Una mezcla racémica se identifica con (d,l) antes del nombre del compuesto.

Prueba presuntiva

También conocida como prueba de orientación, ya que es susceptible de dar resultados falsos positivos. Se caracteriza por ser muy sensible y el empleo de pequeñas cantidades de muestras.

Polaridad

Propiedad de las moléculas o solventes relacionados con el grado de presencia en las moléculas de grupos funcionales iónicos de –dipolos eléctricos fuertes y permanentes. Los solventes polares disuelven rápidamente molécula polares y los no polares rápidamente disuelven molécula no polares.

Psicotrópico

Sustancia cuyo órgano blanco es el sistema nervioso, generando una serie de alteraciones.

Quiral

Relativo a una molécula que no puede ser superpuesta a su imagen especular. Las imágenes especulares (enantiómeros) se distinguen por su quiralidad o asimetría.

Sustancias eseciales

Sustancias que se requieren para la síntesis o para la extracción de la droga, pero por lo general, no se incorporan a la molécula. Entre estas sustancias se encuentran los solventes, los catalizadores, losa oxidantes y los reductores, las bases y los ácidos. No suelen ser específicas o sea, que pueden sustituirse algunas de ellas por otras para obtener el mismo producto final.

Sustancias precursoras

Son sustancias que en la naturaleza, pueden muy bien ser inactivas. Sin embargo, cuando se combinan con otros químicos (un catalizador) el resultado es un nuevo producto. Hay muchas razones para combinar productos, pero normalmente es aumentar la actividad de ese producto, como por ejemplo la efedrina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina.

Es un compuesto necesario para la síntesis que se incorpora a la molécula de la droga o sustancia psicotrópica.

Tiempo de retención

También llamado (T_R). Tiempo transcurrido desde la introducción de la muestra en la columna hasta que sale de ella y es detectado. Cada componente de la mezcla es detectado a un tiempo específico y característico en determinadas condiciones de trabajo. Es equivalente al R_f en cromatografía de placa fina.

Tolerancia

Resistencia exagerada del individuo, inusitada de carácter duradero a responder a la dosis ordinaria de la droga.

Xenobiótico

Todo agente o sustancia química extraña para el organismo.

BIBIOGRAFIA

1. Lorenzo P, Ladero JM. Drogodependencias Editorial Médica Panamericana; Madrid. 1998.
2. “Drogadicción... una alternativa” Editorial Monte de Piedad y caja de ahorros de Almería. 1987.
3. Ruiz LB. Drogas de Diseño. Revista Cómo ves: Publicaciones UNAM: septiembre 2002; 4(46); p.p. 10-14.
4. Colado MI, Fernández PL. MDMA (éxtasis): Farmacología y toxicología. En: Bobes J, eds. Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. España; Ediciones en Neurociencias; 1990.
5. Cabrera BR, Cabrera FJ. Las drogas de abuso: Un reto sanitario. Universidad Pontificia de Comillas. Madrid. 1994.
6. Souza y MM. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes adictivos; JGH editores. 2000.
7. Freixa F, Soler PA. Toxicomanías, un enfoque multidisciplinario. Barcelona. 1981.
8. Bobes JS. González MP. Bouseño M. Introducción y aspectos teóricos de la MDMA. En: Extasis: (MDMA). Un abordaje comprensivo. Barcelona. Editorial Masson. 1998. p. 1-13
9. Fernández PL, Lisazoain HI. MDMA y otras feniletilaminas. Farmacología y toxicología general. En: Extasis (MDMA). Un abordaje comprensivo. Barcelona. Editorial Masson. 1998. p. 15-39.
10. Goodman G. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Médica Panamericana. 1975. p. 484-486.
11. Ellenhorn M. Baroloux D. Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Nueva York. 1988.
12. CENIDS: Ley General de Salud Pública. Diario Oficial de la Federación. México a 7 de mayo de 1997. <http://cenids.insp.mx/leysalud/transit.htm>
13. Amphetamines medical information.
<http://www.grugbase.co.za/data/medinfo/amphetam.htm>

-
14. Cabrera BR, Mencias RE, Cabrera FJ. Toxicología de los psicofármacos. Editorial Mosby / Doyma libros. 1994. p. 251.
 15. Index Merck and Encyclopedie of chemicals drugs and biologicals. Twelfth edition. Published by Merck Research. 1996. p.98, 611, 981, 982, 1017.
 16. Clarke EGC. Isolation and Identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. 1986. p. 349, 350, 584, 585, 766, 767.
 17. Clarke EGC. Isolation and Identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. 1974. p.p. 140, 141, 192, 193. <http://www.streetdrugs.org>
 18. Jerrard DA. Designer drugs... a current perspective. J. Emerg. Med. 1990. 8 (6): 733-741.
 19. <http://www.health.org/goupubs/clanlab>.
 20. <http://www.stopdrugs.org/recognizinglabs.html>
 21. Arvo NET: Cenarruzabeitia E. Extasis: una droga para una época, algunos aspectos de toxicidad.
 22. <http://www.arvo.net/includes/documento.php?idDoc=5523&dsec=807>
 23. Salles J. Dierssen M. Neurobiología del abuso de anfetaminas y sustancias derivadas. En: Meana JJ, Barturen F. Psicoestimulantes, cocaína, anfetaminas y xantinas. Instituto Dusto de Drogodependencias. Universidad de Deusto Bilbao. 1993. p. 47-85.
 24. Magí F, Pere NR. De la Torre R. y cols. Condiciones adictivas. En: Farmacología Clínica de la 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis). Sumario – Martes 27 de noviembre 2001. 1 (1). Unidad de farmacología. Instituto Municipal de Investigación Médica (IMAS – IMIM). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.
 25. Laboratorios América: Arroyave HC. Extasis. <http://www.laboratoriosamerica.com.co/web/congreso2001/html>
 26. Saferstein R. Criminalistics and introduction to forensic science. Chapter 9 Drugs. Prentice Hall. Sixth edition. 1998. p. 272.
 27. Thoma JJ. Bondo PB. Sunshine I. Guidelines for Analytical toxicology programs. Volume I Publishing by CRC Press Inc.

-
28. O'Neal CL, Crouch DJ, Fatah AA. Validation of twelve chemical spot test for the detection of drug of abuse. *Forens. Sci. Inter.* 2000. 109: 189-201.
 29. Furnari C, Ottaviano N, Rosat F. Identification of 3,4-methylenedioxiamphetamine analogs encountered in clandestine tablets. *Forens Sci. Inter.* 1998. 92: 49-58.
 30. Kaplan LA, Pesce AJ. *Química Clínica*. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1990. p. 381.
 31. Anderson SC, Cockagne S. *Química Clínica*. Editorial Interamericana. Mc Graw Hill. México. 1995. p. 475-76.
 32. Procurauría de Justicia . *Manual de Procedimientos*.
 33. Beckman C. *Manual de información química, sistemas Synchron LX*. Beckman Coulter INC. Ref. 475000: Anfetaminas. 2001.
 34. National Comité for clinical laboratory standars. Uric Drug testing in the clinica laboratory. Proposed guideline. NCCLS publication T / DM8 – P. 13 (7). Villanova. 1992
 35. USP XXII, NF XVII. United States Pharmacopeial Convention, INC. Rockville. 1990.
 36. Fenton JJ. *Toxicology: a case oriented approach*. P. 183-89.
 37. Gisbert JA. *Medicina legal y toxicología*. 4ª. Edición. Editorial Masson – Savat.
 38. *Chemcyclopedia: The manual of commercially available chemicals*. American Chemistry Society Washington D.C. 1988. (6).
 39. *Ullmans encyclopedia of industrial chemistry*. Gerhartz W, Stephen Y. Quinta edición. 1988. (A1).
 40. *Syntetic organic chemicals, us Production and sales*. USITC publication. Washington, DC. 1989.
 41. Rodger J, Foltz TL. *GC / MS analysis of body fluids for drugs of abuse*. CRC Press INC. 1995. p. 19-28.
 42. Korenman SG, Barchas JD. *Biological basic of substance abuse*. Oxford University Press. New York. 1993. p. 299-307.
 43. Berger PA, Ciaranello RD. *Psychopharmacology from theory and practice*. New York. 1977. p. 334-39.

-
44. Bueno JA, Sabanes F, Salvador L. Psicofarmacología clínica. Salvat editores. España. 1985. p. 291-95.
 45. Villanueva E, Cañadas A. Investigación toxicológica en: Gisbert C. Medicina legal y toxicológica. Masson – Salvat. 4ª. Edición. P 576-86. 1985.
 46. Contreras FA, Estudio sobre implementación de técnicas analíticas rápidas de toxicología para guardias bioquímicas y laboratorios de mediana complejidad. 1987