

## CURSO INTERACTIVO Segundo Capítulo

# “USOS Y ABUSOS DE LA COCA”

*Dr. Teobaldo Llosa COCA MÉDICA*

### FARMACOLOGÍA DE LA COCAÍNA ORAL

“La cocaína inhibe la recaptación presináptica de los neurotransmisores norepinefrina, serotonina y dopamina en las uniones sinápticas. Eso se manifiesta como aumento de las concentraciones en la unión sináptica. Los efectos fisiológicos de esa estimulación incluyen taquicardia, vasoconstricción, midriasis e hipertermia. La estimulación del sistema nervioso central resulta en incremento de la atención y alerta, disminuye el apetito y aumenta la energía. Se cree que la euforia o estimulación psicológica producida por la cocaína está relacionada con la inhibición de la recaptación de serotonina y dopamina. La cocaína también actúa como anestésico local debido a su habilidad de bloquear los canales de sodio en las neuronas” (Warner,1993)(Jenkins & Cone,1998).

#### *En Animales*

Uno de los primeros estudios sobre los efectos de la cocaína en animales se realizó en el Perú en 1885, cuyas descripciones de la toxicidad adquirida en el perro y otros animales tienen gran interés histórico (Bignon, 1885). Gutierrez Noriega y Zapata Ortiz, estudiaron el cocainismo experimental en perros y entre sus conclusiones determinaron *que “cuando la cocaína se administra por vía oral los síntomas de acostumbramiento son menos notables y de aparición tardía y es menos tóxica que cuando se administra por vía parenteral”*. Asimismo demostraron que la cocaína administrada a *dosis fraccionadas y pequeñas es menos tóxica que cuando se administra a una sola dosis elevada* (Gutierrez-Noriega & Zapata Ortiz, 1944). Woods midió las concentraciones de cocaína en plasma de perros administrando 15 mg de cocaína oral por kilogramo de peso y encontró niveles de 1000 ng/ml después de 2 horas (Woods et al.,1951).

Estudios con masticación de hojas de coca oriunda de Huánuco conteniendo 0.58% de cocaína fueron realizados con monos, a los que se les administró paquetes conteniendo 0.9 g de coca a la cual se añadió una pequeña cantidad de goma arábiga conteniendo 0.1 de bicarbonato de sodio. La cantidad de hojas de coca usada en cada paquete fue determinada de manera de proveer una cantidad similar de cocaína a la usada en estudios previos de cocaína oral con monos (Siegel et al.,1976)(Siegel et al. 1980). En un estudio posterior que vale la pena mencionar como hecho anecdótico se administró a llamas unos *pellets* conteniendo 0.58% de cocaína que no producía mayor alteración en cuanto a su conducta y forma de alimentación (Siegel, 1989).

Por vía oral en forma de líquidos se ha administrado hojas de coca Truxillense descocainizadas y administradas en agua con miel a ratas y conejos para estudios de crecimiento y peso (**Valentine et al.,1988**). Investigaciones con cocaína oral en forma de clorhidrato auto-administrada para estudios farmacocinéticos han sido realizadas con ratas (**Falk et al.,1989; Falk et al.,1991**), así como para determinar los efectos de la privación de agua por cocaína oral en ratas (**Bell et al.1992**) y las conductas en monos (**Macenski & Meisch,1992**)(**Meisch & Stewart,1995**). Si bien las rutas preferidas para estudios en animales han sido las endovenosa, intraperitoneal e intragástrica (estas dos últimas exclusivas para experimentos con animales), también se han usado la vía dérmica, pulmonar y la oral. La vía nasal ha sido menos utilizada para la experimentación en animales (**Jones, 1984**). La mayoría de investigaciones son a base de cocaína pura o clorhidrato y por vías intragástrica, intraperitoneal o endovenosa (**Lee et al.,2003**).

El único estudio realizado con *mate de coca comercial en animales* es el que se realizó con cobayos (**Oyola,1993**), pero que sufre de una serie de omisiones que hacen difícil sacar conclusiones válidas según comentan Castro de la Mata y Noya (**Castro de la Mata & Noya, 1995**). Los estudios con cocaína oral en animales no han aportado mucho más de lo que ya conocemos farmacológicamente en humanos. La coincidencia entre los efectos del uso de cocaína oral en humanos y animales son una constante en los estudios farmacológicos. Por otro lado el uso de cocaína alcaloide contenida en hojas de coca bajo la modalidad de chacchado es utilizada exclusivamente por humanos, por lo que replicar sus efectos en animales es casi imposible.

#### *En Humanos*

La ingesta de hojas de coca y de sus infusiones sigue las pautas de la farmacología de la cocaína por vía oral. Estudios farmacocinéticos han demostrado que las curvas concentración-tiempo después de uso oral o intranasal de clorhidrato de cocaína no presentaron diferencias estadísticas significativas, aunque ambas fueron muy inferiores a aquellas reportadas para dosis similares por vía intravenosa (**Wilkinson et al.1980**). El hecho de que ancestralmente las poblaciones andinas y amazónicas masticasen coca y bebiesen sus infusiones es prueba de que su ingesta producía efectos en su organismo. Las observaciones y “evidencias” de que su uso producía reacciones en el organismo se basaban en las experiencias milenarias de los consumidores, especialmente en sus efectos antifatigantes y de los observadores europeos llegados a América. En 1569, Monardes describió la práctica incaica del chacchado mezclando tabaco y hojas de coca, con la finalidad de embriagarse para “divertirse y alegrarse”. Durante los siglos 16<sup>th</sup> y 17<sup>th</sup> también se reconoció el rol de la coca como medicina folklórica (tradicional) para diversas enfermedades como trastornos digestivos, úlceras de piel, enfermedades venéreas, dolores de cabeza y dolores musculares (**Bayer,1776**)(**Mortimer, 1901**)(**Monardes,1925**)(**Mantegazza,1975**)(**Andrews & Solomon,1975**), así como la fatiga de estudiantes cansados por una larga carrera en ayunas (**Christison,1868**)(**Palmer,1885**), en las recomendaciones para tratar el hábito de la morfina, opio y alcohol (**Bentley,1880**)(**Freud,1885**), y en su uso para los cólicos y diarreas (**Valdizán & Maldonado,1922**). Estudios posteriores han demostrado que, “la cocaína administrada por vía oral es tan efectiva como cuando se administra en la misma dosis por la nariz. La cocaína no es detectada en el plasma hasta 30 minutos después de su ingesta, pero los picos de concentración en plasma de ambas rutas son similares. Los *highs* subjetivos en el hombre son mayores después de la ingesta oral que de la administración intranasal” (**Van Dyke et al,1978**).

Las referencias sobre los efectos del uso de extractos y vinos de coca elaborados en el siglo XIX, que tenían como inconveniente el mal sabor y producción de vómitos (**Hammond,1887**), son evidencias de su actividad farmacológica. Los datos descritos sobre las infusiones de coca en el siglo XIX coinciden con lo descrito para el chacchado de las hojas, especialmente en sus efectos antifatigantes, control de apetito y de tolerancia al estrés de la hipotermia e hipoxia por la altura, así

como en los efectos obtenidos al ingerir chocolates, galletas u otros productos que se consumían por vía oral en el siglo XIX antes de identificar y extraer la cocaína (**Andrews & Solomon, 1975**)(**Musto,1992**), algunos de los cuales se preparan y consumen actualmente en Bolivia y Perú (**Collazos et al.,1965**)(**Escobar,1994**)(**Urrunaga,1992**)(**Villena & Sauvian,1997**)(**Kúychiwasi, 2003**). Todo ello llevaba a deducir que la misma planta coca o algunas sustancias contenidas en sus hojas eran las responsables de dichos efectos. Con la llegada de los europeos y la extracción del alcaloide cocaína en 1860 los estudios sobre los efectos que producía el consumo de las hojas se profundizaron con mediciones clínicas estandarizadas, psicometría y tests toxicológicos, pasando las investigaciones de “observaciones y deducciones” a “demostraciones” de laboratorio y clínicas (**Grabowsky,1984**)(**Clouet,Asghar & Brown, 1988**)(**Sorer,1992**)(**Walsh et al,2000**)(**Filmore et al,2002**).

### *Absorción y metabolismo*

Los estudios farmacológicos de la cocaína por vía oral se han perfeccionado en función del desarrollo de métodos de laboratorio bioquímicos y toxicológicos. *No todas las cocaínas tienen el mismo perfil farmacológico*, ya que sus efectos van a depender de la ruta de ingreso al organismo, de la composición química de la cocaína (si es cocaína pura, pasta de coca o clorhidrato de cocaína, o combinada con otras sustancias como alcohol), de la dosis ingeridas y de la región digestiva por donde se absorbe (mucosa bucal o intestino). A pesar de que los efectos de la cocaína por vía oral se conocen desde hace cientos de años, hasta la década del 1980 había dudas si es que la cocaína se absorbía adecuadamente por vía digestiva y si los efectos de la coca se debían o no a la cocaína o a otras sustancias contenidas en las hojas, ya que se suponía que la cocaína se hidrolizaba principalmente en el hígado (**Van Dyke et al.,1978**). Hernández de Oviedo fue el primer cronista que se refiere a los efectos del uso de la coca que “quitaba la sed y el cansancio” y de un español que se “habituó” a la coca en Maracaibo (**Hernández de Oviedo, 1547**). El médico Monardes fue el primero en describir estados anímicos y conductas con el *uso bucal de la coca*, pues menciona que “*cuando los indios caminan, por necesidad y para sus contentos cuando están en casa; les quita el hambre y la sed y dicen reciben sustancia, como si comiesen*”; *cuando se quieren emborrachar o estar algo fuera de su juicio mezclan con la coca hojas de tabaco y chupan todo junto y andan fuera de si como un hombre borracho*”(**Monardes, 1580**). Freud en la década de 1880 realizó la más completa descripción sobre los efectos de la cocaína pura autoadministrada por vía oral. Describió que la aparición de los efectos estimulantes ocurren entre 10-20 minutos y se mantienen por un período de 4-5 horas (**Freud, 1884**).

Estudios posteriores han demostrado la correlación entre la dosis y los niveles de concentración plasmática, reportando que los efectos estimulantes o energéticos de la coca se relacionan bien con el incremento de las concentraciones de cocaína en la sangre (**Holmstedt et al.,1978**). Pocos pero consistentes estudios se han realizado a fin de demostrar o comprobar que la cocaína se absorbe tanto por la mucosa orofaríngea como por el intestino delgado. Hasta 1978 no había reportes sobre la concentración de cocaína en el plasma después de la administración oral, año en que se reportó sus efectos al ser ingerida oralmente bajo la forma de clorhidrato (**Van Dyke et al.,1978**). El desarrollo de nuevas técnicas analíticas como los inmunoensayos y las cromatografías de gases han ayudado a mejorar los estudios farmacológicos de la cocaína y sus metabolitos (**Jatlow & Bailey, 1975**)(**Jatlow et al.,1980**)(**Cone,2004**). No existen referencias bibliográficas para diferenciar la farmacología de la cocaína alcaloide contenida en las hojas de coca durante el chacchado o cuando se bebe infusiones de coca. Sobre la absorción de cocaína cuando se hacen infusiones para gargarismos no hemos encontrado referencias en la literatura, más allá de menciones anecdóticas de su uso.

La cocaína se absorbe más lentamente por la piel y por el tracto digestivo que por las otras vías. La cocaína es bien absorbida por el tracto gastrintestinal (**Van Dyke et al.,1978**). Cuando la cocaína (alcaloide) se chaccha los efectos aparecen entre los 300-600 segundos y el “high” dura entre 45-90 minutos, mientras que los efectos de la cocaína oral como clorhidrato aparecen entre los 600-1800 segundos. La biodisponibilidad del consumo oral es 20% a 30%. Por la ruta oral la absorción de cocaína y la concentración en la sangre realizan y aumentan lentamente en un período entre 10 y 15 minutos. La lenta absorción y demora en alcanzar los máximos (y bajos) niveles en sangre parecen ser los responsables de la aparente baja tendencia adictiva por la vía oral (**Verebey & Gold, 1988**)(**Gold,1992**). Estudios de infusiones de coca como mate de coca con cromatografía de gases han demostrado que el porcentaje de cocaína extraído de las hojas y liberada en la infusión es de 81% durante la preparación, que aumenta con el tiempo de cocción (**Jenkins et al.,1996**). La farmacocinesis de la cocaína oral sigue el modelo abierto de compartimiento simple. Cuando se administra cocaína como infusiones puede ocurrir absorción por la mucosa orofaríngea. La cocaína (pKa=8.6) es ionizada en el medio ácido del estómago y por eso no es bien absorbida hasta que llega a ambientes alcalinos en el intestino delgado (**Wilkinson et al.,1980**). Se pensaba inicialmente que el metabolismo de la cocaína se efectuaba principalmente en el hígado, pero estudios posteriores demostraron que existe una enzima, pseudocolinesterasa, que la hidroliza en el plasma y que el hígado metaboliza menos cocaína de lo que se suponía (**Van Dyke et al.,1978**)(**Stewart et al.,1979**). Esto puede explicar la similitud relativa del porcentaje de absorción entre el uso nasal y oral (**Wilkinson et al.,1980**). Se ha reportado que “*los adictos a cocaína presentan actividad normal de la butyrylcholinesterase*” (**Gorelick et al.,1992**)(**Washington et al.,1994**). “En humanos, la ruta principal del metabolismo de la cocaína es por hidrólisis de sus ésteres. Las colinesterasas hepáticas y plasmáticas producen el metabolito inactivo metilestereogonina (EME). El segundo mayor metabolito, benzoilecgonina (BE), es formado espontáneamente a pH fisiológico. La N-desmetilación de la benzoilecgonina produce la benzoilnorcocaína.....”. “La cocaína puede ser desmetilada por el sistema citocromo P-450 para producir un metabolito activo llamado norcocaína” (**Jenkins & Cone,1998**).

## TOXICOLOGÍA

### *Chacchado de hojas de coca*

Al aislarse la cocaína en 1860 se desarrollaron métodos químicos para identificar y cuantificar la cantidad de cocaína en las hojas y en los productos preparados a base de coca y técnicas bioquímicas para determinar su presencia y cantidades en los fluidos orgánicos (**Turner et al.,1981**). Pero la limitación de la sensibilidad y especificidad de los estudios de laboratorio empleados se prolongó hasta que se diseñaron métodos más sensibles como los inmunoensayos y las cromatografías (**Jatlow et al.,1980**) que son las que actualmente se utilizan para detectar cantidades de cocaína menores a 1 ng por ml y también sus metabolitos en sangre, orina, saliva, cabellos y otros fluidos, superando a los métodos cualitativos que generalmente eran fijados en 300 ng/ml para cocaína y sus metabolitos (**Verebey,1992**). Los niveles de cocaína obtenidos por chacchado de hojas y por beber sus infusiones generalmente son más bajos que sus metabolitos y como se degrada rápidamente en sangre se prefirió dosar su metabolito benzoilecgonina en orina, que se puede detectar en un rango de 24-72 horas, salvo excepciones en que se detecta el metabolitos hasta dos semanas después de consumida la cocaína (**Burke et al.,1990**; **Kranzler et al.,1992**).

Existen muy pocos estudios toxicológicos en sangre y orina de *cocaína* por vía oral bajo la modalidad de chacchado. La mayoría han dosado su metabolito benzoilecgonina en orina. Los primeros estudios toxicológicos con *cocaína* oral fueron realizados en sangre y usando clorhidrato de cocaína tanto en humanos como en animales. Los aspectos toxicológicos del masticado de hojas de coca en su forma tradicional coinciden con la demostración en laboratorio de la absorción de la cocaína y la eliminación de sus metabolitos, principalmente benzoilecgonina y metilésterecgonina (**Van Dyke et al.,1975**). Reportes sobre cocaína plasmática en indígenas peruanos masticadores de coca indican niveles promedio de 589 ng/ml (**Paly et al.,1980**). Verebey y Gold encontraron niveles picos plasmáticos de 150 ng/mL en chacchadores de coca y 200 ng/mL en personas que ingirieron clorhidrato de cocaína por la nariz (**Verebey & Gold,1988**). Dos estudios con cocaína y sus metabolitos en cabello de 5 y 20 indígenas chacchadores bolivianos que consumían 100 mg al día de hojas de coca arrojaron niveles máximo de 28.9 ng/mL y 50.6 ng/mL of cocaína respectivamente y 4.4 ng/mL y 17.6 ng/ml de benzoilecgonina respectivamnte (**Henderson et al.,1992**)(**Moller & Fey,1992**).

#### ***Estudio Quillbamba***

En 11 chacchadores crónicos (>30 años de chacchado, 6 días a la semana), en Quillbamba, Cusco, Llosa encontró niveles de benzoilecgonina en orina (inmunoensayo Axsym), de hasta 203,000 ng/mL (**Llosa,1997**).

#### ***Estudio Casapalca***

En el primer estudio toxicológico realizado en mineros en los Andes peruanos (socavón de la Mina Casapalca, Lima), con chacchadores de hojas durante las jornada laboral, López-Chau diseñó un protocolo para comparar mineros chacchadores con mineros no-chacchadores y determinar niveles de estrés laboral, con la asesoría de Llosa, y la participación del Dr. José Román (Serumista clínico de las Mina), y los psiquiatras Carlos Ríos y Ramón Cortez, del Hospital Hermilio Valdizán, quienes asistieron como observadores, encontrando y concluyendo que los mineros que chacchaban hojas de coca durante la jornada laboral presentaron niveles inferiores de cortisol en la sangre en comparación con los que no consumieron coca durante el trabajo. Asimismo, el promedio de los niveles de benzoilecgonina (inmunoensayo Axsym) fue de 30,236 ng/ml en orina (**López-Chau & Llosa,2004**).

#### ***Infusiones de coca como mate de coca***

No hemos encontrado en la literatura ningún reporte toxicológico en sangre ni orina en personas que han bebido las infusiones tradicionales; todas las publicaciones se refieren a su forma moderna comercial (mate d coca). El primer estudio toxicológico con ingesta de *mate de coca* fue realizado en orina en laboratorio en un sujeto que bebió una taza de mate de coca peruano (Health Inca Tea) que contenía 4.8 mg de cocaína en la bolsita. El análisis de la infusión realizado con gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) indicó que contenía 2.15 mg de cocaína y no se encontró benzoilecgonina libre. A las 2 horas de ingerida los niveles de benzoilecgonina alcanzaron niveles picos de 1274 ng/mL y a las 29 horas bajaron a 117 ng/mL (**ElSohly et al.,1986**). Posteriormente se realizaron pocas pero esclarecedoras investigaciones para conocer la toxicología del mate de coca (**Jackson et al.,1991**)(**Floren & Small,1993**)(**Llosa et al,1994**)(**Jenkins et al,1996**)(**Zavaleta y Castro de la Mata,2001**). Sólo existe un estudio que indica la cantidad de *cocaína* en la orina de un sujeto que bebió mate de coca (**Jenkins et al.,1996**), ya que todos los demás sólo han analizado las concentraciones de sus metabolitos, especialmente benzoilecgonina.

#### ***Estudio Coca Colas***

Llosa y colaboradores realizaron un estudio abierto comparando la ingesta de mate de coca con la ingesta de *coca colas* de Bolivia, Chile, Perú y USA. El resultado de la orina del sujeto que

bebió 1 taza de mate de coca fue positivo (Abuscreen Ontrak > 300 ng/ml) y cuantitativamente (TDx) arrojó 2460 ng/ml. Un sujeto de control que bebió una infusión neutra de alfalfa, arrojó negativo en orina con Abuscreen Ontrak. Los 4 sujetos que bebieron las coca colas arrojaron resultados negativos en los tests cualitativos (Abuscreen Ontrak) y cuantitativos/TDx (**Llosa et al.,1994**).

### ***Estudios peruanos***

Hay que diferenciar los estudios realizados con mate de coca peruano por investigadores extranjeros en los estados Unidos (**Siegel et al.,1986**)(**Llosa et al.,1993**)(**Jenkins et al.,1996**), de los estudios hechos en el Perú, la mayoría realizados por nuestro equipo a partir de 1989 (**Llosa,1990**). Sin embargo, a pesar de que en la actualidad es rutinario hacer exámenes toxicológicos de benzoilecgonina en orina en los laboratorios clínicos, inclusive por no profesionales ya que los kits para dosajes cualitativos se venden libremente, hay pocas investigaciones de laboratorio, y algunas de ellas están mal diseñadas en su protocolo de investigación, lo que muchas veces invalida todo o parte del estudio. Por ejemplo, el estudio de Zavaleta & Castro arriba mencionado (**Zavaleta y Castro de la Mata,2001**), no presenta un dosaje base de orina al inicio del estudio (cuyo resultado debería ser negativo), antes de ingerir el mate de coca que demostraría que todos los voluntarios no tenían benzoilecgonina. Si no se ha tomado esa precaución, el estudio se invalida totalmente (imagino que ha sido defecto del protocolo o de las conclusiones). Pero por otro lado, algunos aspectos del estudio sí pueden considerarse válidos ya que demuestra lo que siempre, en todos los estudios anteriores ya se había demostrado, que al beber mate de coca las orinas dan positivo al metabolito. Otro aspecto del protocolo debería contemplar que la bolsita de mate de coca debe hervirse no menos de tres minutos (indicación del fabricante), y si se desea extraer la cocaína al máximo debería hervirse no menos de cinco minutos y mejor aún diez minutos en no menos de una taza de agua (180 a 200 mL)(**Jackson et al,1991**)(**Floren & Small,1993**)(**Jenkins et al.,1996**). Tal vez eso explique porque a las 48 horas todas la orinas estaban negativas, cuando muchas veces se mantienen positivas hasta las 60 ó 72 horas. También es recomendable hacer dosajes cuantitativos (que Medlab, en Lima, realiza hace más de 10 años con el inmunoensayo TDx y actualmente con Axsym), porque hacer un estudio meramente cualitativo no tiene ya valor científico, si no se busca otro dato que no sea sólo el metabolito, pero el cuantitativo sí nos puede dar muchas respuestas sobre el uso o comportamiento de la cocaína ingerida. Otro error es denominar *pasta básica de cocaína* a la pasta de coca (**Llosa,1994**)

### ***Estudio Boliviano***

En toxicología el investigador no debe sacar conclusiones de deducciones hipotéticas, ya que eso no es aceptable. Por ejemplo, el estudio de Alcaraz y Zuazo (**Alcaraz & Zuazo,2005**), adolece de muchas deficiencias técnicas en sus conclusiones que invalida totalmente la investigación. El mismo título es errado (¿.....diferenciar.....la coca de la cocaína?), cuando se supone que la coca que van a analizar (mate de coca) tiene cocaína. Medir las infusiones de coca en nanogramos y las de pasta de coca y clorhidrato en gramos (en la orina?), no tiene lógica. Que todas las cantidades de benzoilecgonina en la orina sean menores a 500 ng/mL indica una deficiencia del protocolo, ya que una taza de mate arroja casi siempre más de 500 ng/mL y generalmente superan los 3000 ng/mL a las 10 horas (**Jenkins et al.,1996**). Sus conclusiones toxicológicas para diferenciar cuándo el uso para fines adictivos y no adictivos no tienen soporte científico y no se pueden deducir de dicho estudio. Por último, la toxicología moderna sí da pautas para diferenciar cuándo se ha bebido mate de coca de cuándo se ha fumado pasta de coca o inhalado clorhidrato de cocaína (**Cone,2002**).

### ***Inocuidad del consumo de Mate de Coca***

El cuadro II en mi libro *El Mate de Coca Peruano* (**Llosa,2002**), muestra el resumen de los estudios y los datos obtenidos en investigaciones realizadas con mate de coca a través de dosajes

cualitativos y cuantitativos de cocaína o de sus metabolitos benzoilecgonina y metilésterecgonina en orina hasta esa fecha. Posteriormente se han publicado muy pocos estudios, algunos de los cuales no reúnen los requisitos científicos para ser considerados como referencia, tal es el caso de Alcaraz y Zuazo, en Bolivia. No existen estudios cualitativos ni cuantitativos de cocaína o benzoilecgonina en sangre de bebedores de mate de coca. Tampoco se han encontrado referencias de dosajes cuantitativos en sangre ni orina de bebedores tradicionales del té de coca preparados con hojas en agua hirviendo, ni de los bebedores de vinos de coca ni hemos hallado estudios realizados con cabellos de bebedores de infusiones de coca, de infusiones de cocaína o licores de cocaína. Contrariamente a lo que algunos investigadores han afirmado o sugerido, la mayoría de las investigaciones sobre los efectos psicofisiológicos del consumo de cocaína oral contenida en las hojas, en sus infusiones o en cápsulas conteniendo clorhidrato de cocaína han demostrado que su uso tradicional o experimental no produce trastornos ni lleva a adicción ni enfermedades (**Carroll,1977**)(**Siegel et al.,1986**), recomendándose inclusive para estudios sobre cocaína en humanos (**Rush et al.,1999**)(**Walsh et al.,2000**), y tratamiento de sustitución en adictos a cocaína, ya que está demostrado que ingiriendo el doble de las dosis habituales de los chacchadores, los controles vitales no varían significativamente (**Llosa,1994**) (**Llosa,1995**) (**Rush et al.,1999**).

#### ***Niveles de benzoilecgonina en orina de pacientes en terapia de cocalización***

En las dosis terapéuticas, que generalmente oscilan entre 50 mg y 300 mg diarios de cocaína ingerida en las infusiones, los análisis toxicológicos indican siempre niveles del metabolito benzoilecgonina mayores a 1000 nanogramos por mililitro de orina, pero generalmente pasan los 10,000 ng/ml y pueden alcanzar los 50,000 ng/mL ó más en orina, de acuerdo a la cantidad de cocaína administrada en la terapia. A esos niveles se puede confundir los resultados con los niveles obtenidos en los consumidores de cocaína por vía nasal, fumada o inyectada en la vena.

#### ***Niveles de benzoilecgonina en chacchadores crónicos***

Estudios realizados en consumidores crónicos por vía oral en pobladores andinos (>30 años de chacchado) han arrojado valores superiores a 200,000 ng por mililitro en orina, por lo que hay que tener mucho cuidado al interpretar los resultados si no se tiene una historia detallada del sujeto en estudio (**Llosa,1997**), y en el único estudio realizado en mineros chacchadores (Mina Casapalca), por López-Chau y Llosa, se encontraron niveles superiores a 30,000 ng/mL en orina (**López-Chau & Llosa,2004**)

#### ***Harina de coca***

Los primeros estudios toxicológicos en orina (benzoilecgonina) en sujetos que ingieren regularmente harina de coca contenida en cápsulas de gelatina y administradas para tratamiento agonista de su adicción a cocaína ha sido realizado por nuestro equipo (**Llosa & Llosa,2005**), con inmunoensayo AxSYM, obteniéndose niveles inferiores a 10,000 ng/mL con dosis diarias promedio de 10 gramos de harina de coca conteniendo un promedio de 40 a 50 mg de cocaína alcaloide en los 10 gramos e ingeridas fraccionadamente en tres tomas al día. Las cápsulas son ingeridas normalmente con agua o jugos a temperatura normal y sin *llipta*. Sorprendidos por los niveles bajos de benzoilecgonina en las orinas de los sujetos que tomaban las cápsulas con harina de coca como terapia durante varios meses, se diseñó un protocolo para administrar la harina en diversas mezclas. **Llosa, Chang-Fung** y colaboradores, demostraron por primera vez que cuando 5 gramos de harina de coca se ingieren con sustancias con pH alcalino (*lliptas* o bicarbonato de sodio), o se prepara con agua caliente durante 5 minutos, los niveles alcanzados son cuatro a cinco veces mayores que cuando la harina se ingiere con agua fría y sin *llipta* (31,000 ng/mL contra 7,000 ng/mL en promedio) (**Llosa,Chang-Fung et al.,2006**). Las mediciones fisiológicas (presión arterial, pulso, respiración, temperatura y diámetro pupilar) y emocionales (Escala de Ansiedad y Depresión de Hamilton), no variaron y se mantuvieron dentro de parámetros normales en ambos

grupos antes y durante el estudio. Se concluyó que la llipta o el agua caliente facilitan la liberación de la cocaína de la harina de coca y se sugirió sus aplicación en usos medicinales y alimenticios (Llosa, Chang-Fung et al.,2006).

## TOXICIDAD

### *Clorhidrato de cocaína (nasal)*

Usando la tomografía con emisión de fotones (SPECT), se ha evidenciado profunda neurotoxicidad asociada al abuso de cocaína por vía nasal, en muchos casos derivada del espasmo de los vasos cerebrales inducida por la excesiva liberación de catecolaminas (Miller et al.,1992).

### *Body packers (burriers)*

La cocaína puede producir graves intoxicaciones y muertes por cualquier vía que se use, inclusive la oral, pero esta vía sólo se ha mencionado cuando la persona ingiere paquetes conteniendo clorhidrato de cocaína de alta pureza y estos se perforan o abren en el tracto intestinal, produciendo vasoconstricción, necrosis y perforación intestinal, intoxicación, coma, descerebración y muerte. Los casos referidos anteriormente se han reportado en traficantes denominados “the body packers o burriers” que transportan cocaína en su estómago e intestinos (Wetll,1981;Wetll & Mittleman,1981)(Clouet et al.,1988)(Sorer,1992) modalidad que está vigente y que generalmente usan la vía aérea para transportarse.

### *Mate de coca*

Los bebedores de mate de coca no reúnen los requisitos de los criterios diagnósticos para abuso o intoxicación con cocaína (Siegel et al.,1986). En la bibliografía sólo se menciona una referencia anecdótica sobre intoxicación con mate de coca, cuando un sujeto bebió 80 bolsitas (aproximadamente 400 mg de cocaína, equivalentes a 320 de cocaína en la infusión, de los que se absorbe máximo 30%, equivalente a 100 mg de cocaína). El sujeto presentó severa agitación, taquicardia, perspiración y aumento de la presión arterial que persistió por 2 horas (Siegel et al.,1986). El mismo autor refiere que algunas personas mezclan concentraciones de mate de coca con alcohol para intensificar sus efectos. La mezcla de cocaína con alcohol produce el metabolito denominado *cocaetileno*, que se sintetiza en el organismo del bebedor por lo que deberá tenerse en consideración al preparar o beber mezclas de coca con alcohol ya que posee efectos farmacológicos similares a la cocaína (Bailey,1993). En la investigación realizada en 1996 denominada Quillabamba Study, los agricultores de la región del Cuzco (Perú) que chacchan habitualmente 30 a 50 gramos de hojas de coca durante 8 a 12 horas diarias (promedio de 150 a 250 mg de cocaína), seis días a la semana (ingiriendo aproximadamente 900 a 1500 mg de cocaína alcaloide semanal), durante un período entre 1 año (ingiriendo aproximadamente 78 gramos de cocaína alcaloide) y 30 años (ingiriendo aproximadamente 2 kilos 340 gramos de cocaína alcaloide), no presentaron anomalías en sus controles vitales, en las pruebas de función hepática, ni en su fórmula sanguínea, salvo eosinofilia superior a 10%, explicable porque las hojas no se lavan antes de masticarlas (Llosa,1997). Dosis de 300mg (Rush et al.1999), 400 mg (Walsh et al.,2000) y 150 mg (Filmore et al.,2002) por vía oral han sido reportadas como “seguras” y “no tóxicas” para estudios con cocaína en usuarios de cocaína: “The results of this experiment demonstrated that across a six-fold range of doses oral cocaine HCL is well tolerated by individuals with recent histories of cocaine use and can be safely administrated under controlled laboratory and medical conditions (Rush et al.,1999). Maintenance on low doses of oral cocaine produced limited direct pharmacodynamic effects and no signs of toxicity (Walsh et al.,2000). (traducción): “Los resultados del experimento

demonstraron, en individuos con historia recientes de uso de cocaína, a través de seis ensayos con diversas dosis con clorhidrato de cocaína (administrada en cápsulas de gelatina), que por vía oral, bajo condiciones médicas y de laboratorio controladas, dichas dosis pueden ser administradas con seguridad”. “El mantenimiento (la administración regular), con dosis bajas de cocaína oral produjo efectos farmacodinámicos limitados y ningún signo de toxicidad”.

Muchos adictos consumen durante una recaída un promedio entre 5 y 20 veces más cocaína por la nariz o por los pulmones que los máximos consumidores de cocaína por vía oral. No hay indicadores específicos fisiológicos ni bioquímicos del adicto habituado que nos adviertan de una inminente arritmia, para cardiorrespiratorio, infarto cardiaco, cerebral o pulmonar, ya que grandes consumidores se jactan de poseer perfecta salud, lo que demuestran con controles fisiológicos, bioquímicos y electrocardiogramas “normales”, aun después de una gran recaída, lo que les sirve de alegato para asegurar de que no se encuentran *intoxicados*. Sin embargo hay que tener en consideración como señales de alerta las crisis hipertensivas, la labilidad emocional y las crisis de agitación que en algunos momentos presentan los adictos durante o inmediatamente después del consumo, y los signos visibles como insomnio, rinitis persistente o midríasis y pereza pupilar entre otras señales. Lo problemático en ese tipo de adictos es que los ataques cardiacos y las otras crisis generalmente se presentan por descargas agudas y violentas de catecolaminas-stress dependientes y no dan mucho tiempo u oportunidad para un adecuado control que evite una muerte súbita. Es una práctica común ingerir alcohol cuando se consume cocaína, lo que origina la formación del metabolito *cocaetileno*, cuyos efectos son similares a los de la cocaína y su vida-media de eliminación es más prolongada que la cocaína, pudiendo llevar a severas intoxicaciones si se abusa de ambas simultáneamente **(Bailey,1993)(McCance-Katz et al.,1994)**.

#### *Harina de Coca*

Sujetos bajo terapia de cocalización que consumen diariamente entre 1 a 20 gramos de harina de coca (4 a 100 mg de cocaína alcaloide) desde hace más de un año, no han presentado signos ni síntomas de intoxicación, ni han abandonado el tratamiento por ese motivo. Dos sujetos que ingirieron 12 gramos de harina comentaron estar algo acelerados, pero luego de dos semanas desaparecieron las molestias, sin haber disminuido la dosis. Ancianos que ingieren diariamente harina de coca (hasta un gramo) como complemento para tratamiento de osteoporosis no refieren molestias compatibles con intoxicación **(Vera,2006)**. Personas que consumen harina de coca mezclada con diversos preparados alimenticios (panes, bizcochos, galletas), y nutricionales (barras energéticas, mixtura de harinas incluyendo de coca), nunca han reportado malestares compatibles con intoxicación **(Trigo,2006)(Seminario,2006)(Escobar,2006)(Hurtado,2006)(Flores-Chumbe, 2006)**.

