

PERFIL DE COMPOSICIÓN DE LA COCAÍNA DE DISEÑO EN CHILE: ESTADO Y LOS PELIGROS ASOCIADOS A LA ADULTERACIÓN CON LEVAMISOL

COMPOSITION PROFILE OF COCAINE IN CHILE: THE CURRENT SITUATION AND ADULTERATION WITH LEVAMISOLE

INTRODUCCIÓN

El abuso de drogas es una realidad creciente que afecta la salud de la población y de la que Chile no está ajena. En este sentido una de las drogas más consumidas en nuestro país es la cocaína, ya sea en su forma de sal soluble, conocida como clorhidrato de cocaína, o como pasta base de cocaína. En el año 2007 el reporte mundial de Naciones Unidas acerca del consumo de drogas estimó que 14.3 millones de ciudadanos en el mundo usan cocaína (0,3% de ese total son personas de 15 a 64 años de edad).¹ El aumento del consumo de drogas es un tema que preocupa debido a que las muestras recibidas en el laboratorio han ido en aumento desde el año 2006 en que se recibieron 18.699 muestras, a 44.858 muestras en 2012. La cocaína altera el comportamiento, provocando estimulación y excitación mediante la inhibición de la recaptación de dopamina, desarrollando tolerancia en dosis repetidas.²

Numerosas son las publicaciones que tratan acerca de los efectos nocivos de la cocaína en el organismo.^{3,4} Investigaciones realizadas en los distintos laboratorios nacionales de drogas del mundo han revelado que la cocaína que se consume presenta un alto grado de adulteración y dilución,^{5,6} esta realidad es similar en Chile.⁷ Los adulterantes son sustancias químicas que tienen alguna propiedad farmacológica que se asemeja a la droga de abuso, y que son agregados con el fin de potenciar su efecto. En algunos casos estos adulterantes pueden llegar a ser más peligrosos que la droga de abuso propiamente tal, entre los que destacan la cafeína, lidocaína y levamisol.⁸ Los diluyentes a su vez son agregados para aumentar el peso de la unidad de dosis comercializada, siendo los principales el bicarbonato de sodio, azúcares reductores y almidón.⁹ Entre los adulterantes agregados específicamente al clorhidrato de cocaína destaca el levamisol, cuya estructura química se muestra en la Figura 1.

Se presenta como un polvo fino de color blanco de características similares al clorhidrato de cocaína, por lo que a simple vista no permite la diferenciación. El levamisol posee propiedades antiparasitarias, y es además un potente inmunomodulador indicado como terapia coadyuvante en pacientes con cáncer de colon inmunodeprimidos luego de una colectomía. También

BORIS DUFFAU¹
SONIA ROJAS¹
PAULA FUENTES¹
IVÁN TRIVIÑO²

¹ Sección Análisis de Drogas, Instituto de Salud Pública de Chile, Santiago, Chile

² Subdepartamento Sustancias Ilícitas Instituto de Salud Pública de Chile, Santiago, Chile

bduffau@ispch.cl

Recibido 11 de septiembre 2014; aceptado 10 de enero 2015

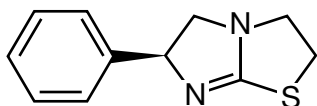


Figura 1: Estructura química del levamisol.

es usado en el tratamiento de infecciones crónicas y recurrentes determinadas por estados de inmunosupresión que no han respondido a otras terapias. Se ha empleado rutinariamente para el tratamiento de casos de síndrome nefrótico infantil dependientes de esteroides.¹⁰ Cuando es administrado durante períodos prolongados, puede dar lugar a la aparición de efectos adversos de tipo hematológico (principalmente agranulocitosis, trombopenia y neutropenia). Estos efectos suelen ser dosisdependientes y reversibles. Recientemente se han presentado casos en los Estados Unidos de vasculopatía cutánea asociada con el uso crónico de cocaína clorhidrato mezclada con levamisol, la cual cursa con una erupción cutánea, especialmente en los oídos, leucopenia, neutropenia (con grado variable y suele recuperarse espontáneamente).¹¹ La cocaína es un potente vasoconstrictor, inductor de autoanticuerpos y activador de células endoteliales, por lo que puede producir una pseudovasculitis análoga a la granulomatosis con poliangeítis ANCA-c positiva. El efecto combinado de la cocaína y el levamisol puede causar lesiones cutáneas con dos patrones histológicos como son la vasculitis leucocitoclástica con trombosis microvascular,¹² o bien trombosis de pequeños vasos sin vasculitis.¹³ En estos casos el anticuerpo anti-elastasa humana es sensible y específico.¹⁴ La biopsia de médula ósea puede manifestar una hipoplasia mieloide con o sin hiperplasia megacariocítica.¹⁵

Para los médicos y profesionales de salud, conocer este diagnóstico diferencial en neutropenias, puede asegurar un manejo adecuado de los pacientes. En un estudio realizado por Di Bernardo en 2011 se encontró que solo con un 20% de levamisol en la mezcla con cocaína es capaz de inducir neutropenia,

y daños severos en la piel; sin embargo, las mezclas con mayor proporción de levamisol fueron las que evidenciaron más daño dérmico en ratas de experimentación.¹⁶

Los informes técnicos de diversos países señalan la presencia de cocaína adulterada con levamisol a partir del 2002. Desde entonces se observó un paulatino aumento de la concentración del levamisol; del mismo modo se detectó la presencia de esta droga en otras sustancias ilícitas, como la heroína.¹⁷ Entre abril de 2008 y noviembre de 2009, se identificaron 21 casos de agranulocitosis idiopática en Nuevo México y Washington, Estados Unidos. La investigación de los mismos se relacionó con la detección de levamisol en muestras de cocaína y orina de pacientes neutropénicos en British Columbia y Alberta, Canadá.¹⁸

No está del todo claro el motivo por el que los productores de cocaína agregan el levamisol como adulterante. Algunos autores han propuesto que podría potenciar los efectos euforizantes de la cocaína debido a su acción sobre el sistema dopaminérgico. Diversos estudios postulan que el rol del levamisol se relaciona con la inhibición de la recaptación de dopamina, lo que potenciaría el efecto estimulante.¹⁹ Por último hay estudios que apuntan al Aminorex, metabolito del levamisol, que actúa como un agonista indirecto de la serotonina.²⁰ Más allá del efecto, el levamisol posee características físicas similares a la cocaína, tiene un bajo costo y fácil acceso, por lo que se intuye su uso como adulterante.

Con este artículo se pretende dar a conocer la aparición de la denominada popularmente como *cocaína de diseño* en Chile, advertir acerca de la peligrosidad de esta mezcla de sustancias y del potencial riesgo tóxico que implica el consumo de cocaína, más aún si está adulterada con levamisol.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó sobre un total de 28.996 muestras recibidas entre los años 2009 a 2013, las que fueron incautadas por

Tabla 1. Totalidad de muestras de cocaína clorhidrato analizadas de 2009 a 2013, su concentración, número de apariciones de levamisol y porcentaje de concentración de cocaína clorhidrato

Año	Total de muestras con cocaína clorhidrato	Número de apariciones de levamisol	Porcentaje de total de muestras (%)	Porcentaje de concentración de cocaína clorhidrato (%p/p)
2009	8825	6	0,07	54,4
2010	5718	76	1,33	44,2
2011	3794	234	6,17	41,7
2012	5140	226	4,40	41,6
2013	5519	228	4,13	39,2

las policías de Chile, y enviadas a la Sección Análisis de Drogas del Instituto de Salud Pública para la determinación cualitativa y cuantitativa de cocaína. Para estos análisis se utilizó un estándar certificado de cocaína clorhidrato de 1.13mg/ml en acetonitrilo obtenido de Cerilliant, Chile. Para la identificación de levamisol se utilizó un estándar certificado de 98% de pureza, obtenido de Sigma Aldrich, Chile. Se emplearon además los siguientes reactivos: Metanol, Ciclohexano, Dietilamina, todos de calidad HPLC obtenidos de Merck, Alemania.

Las muestras se analizaron por las metodologías recomendadas por las Naciones Unidas y ampliamente publicadas por diversos autores.^{21, 22} Las técnicas aplicadas consistieron en un análisis preliminar con el reactivo de Scott modificado,²³ posteriormente una cromatografía en placa fina (TLC) con placas de Sílica Gel F254 marca Merck, Alemania. La cromatografía en placa fina se desarrolló en dos fases móviles de diferentes polaridades y que son las que comúnmente se describen en la literatura para identificar cocaína y algunos anestésicos locales utilizados como adulterantes.^{24,25} Las determinaciones cuantitativas se realizaron en un Cromatógrafo de Gases con Detector de Ionización de Llama (GC/FID), marca Agilent Technologies modelo 6890 N, empleando una columna HP-5 de 0.25 mm de diámetro interno, 0.32 µm de espesor, 30 m de largo.²⁶ Las muestras se confirmaron por Cromatografía Gaseosa con Detector de Masas (GC/MS), marca Agilent Technologies modelo 5973 B con impacto electrónico y en modo Full Scan con una

Columna HP-5 MS de 30 m de largo con 0.25 mm de diámetro interno, 0.25µm de espesor.²⁷

RESULTADOS

Los resultados del total de muestras analizadas en el 2009 revelan que se encontraron 6 muestras de cocaína clorhidrato adulteradas con levamisol (0,07% del total de muestras); en 2010 el número aumentó a 76 (1,33% del total de muestras); en 2011 llegó a 234 muestras (6,17% del total); en 2012 y 2013 se encontró en un 4,4 y 4,13% respectivamente (Tabla 1). Por otra parte la concentración de cocaína en las muestras fue disminuyendo progresivamente hasta llegar a un 39,2% en 2013.

DISCUSIÓN

Reportes de las Naciones Unidas y SENDA indican que el uso de cocaína ha decrecido en Chile en el bienio 2008-2010 (de 1,8% a 0,7%), sin embargo, añaden que el consumo de esta sustancia sigue siendo elevado, lo que se aprecia en el aumento constante de los decomisos de cocaína en el país. Lo anterior ha llevado a desarrollar metodologías analíticas cuyos resultados muestran que entre el año 2009 y 2013 se ha visto la presencia de levamisol en las muestras de clorhidrato de cocaína. Al igual que en muchos países, la cocaína que se comercializa en Chile destaca por el bajo porcentaje de ella que presenta en cada una de las muestras analizadas, revelando una extensa adulteración de la misma. El porcentaje de

muestras con levamisol es considerablemente menor a las encontradas en países como Estados Unidos, donde en 2009 el 69% de todas las incautaciones de clorhidrato de cocaína realizadas por la Drug Enforcement Administration (DEA) contenía levamisol,²⁸ a diferencia de Chile donde predomina la cocaína en la forma de base o pasta base de cocaína, como se conoce popularmente, por sobre el clorhidrato de cocaína. Desde el 2009 se visualiza una disminución progresiva en la concentración de cocaína de las incautaciones y se evidencia la aparición y aumento del levamisol, lo cual debe alertar acerca de la presencia de síndromes como los descritos anteriormente, ya que al igual que en todos los países del mundo, la cocaína está adulterada con sustancias que pueden llegar a ser tóxicas.^{29,30}

Sustancias como el levamisol agregadas por quienes comercializan cocaína, pueden llegar a ser incluso más dañinas que la propia cocaína. Es necesario alertar a los consumidores, autoridades y a la comunidad médica sobre posibles pacientes que lleguen a los centros de salud con cuadro de agranulocitosis o vasculopatías sin causa aparente y que puede estar relacionado con el consumo de cocaína adulterada con levamisol.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Instituto de Salud Pública de Chile por disponer de todos los recursos para este estudio; igualmente, a la químico-farmacéutica Lorena Delgado Rivera por su continuo apoyo en la realización y difusión de los trabajos y estudios de la Sección Análisis de Drogas. Además, este estudio está dedicado a la memoria del Dr. Carlos Barrios Guerra, toxicólogo de la Universidad de Concepción, quien dedicó su vida a la enseñanza de la toxicología.

REFERENCIAS

1. United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2007*. Viena; 2007, pp. 1-282.

2. Woolverton WL, Johnson KM. Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol Sci*. 1992; 13(5): 193-200.
3. Yu RCT, Lee TC, Wang TC, Li JH. Genetic toxicity of cocaine. *Carcinogenesis*. 1999; 20(7): 1193-9.
4. Spiehler VR, Reed D. Brain concentrations of cocaine and benzoylecgonine in fatal cases. *J Forensic Sci*. 1985; 30(4): 1003-11.
5. Janzen KE, Walter L, Fernando AR. Comparison analysis of illicit cocaine samples. *J Forensic Sci*. 1992; 37(2): 436-45.
6. Moore JM, Casale JF. In-depth chromatographic analyses of illicit cocaine and its precursor, coca leaves. *J Chromatogr A*. 1994 Jul. 15; 674(1-2): 165-205.
7. Duffau B., Rojas S., Espinoza M, Jofré S, Muñoz L. Estudio de la composición química de incautaciones de cocaína en Chile mediante HPTLC, GC/FID y FTIR. *RETEL. Rev Toxicol* [en línea]. 2014; 42: 64-76.
8. Shannon M. Clinical toxicity of cocaine adulterants. *Ann Emerg Med*. 1988;17(11):1243-7.
9. Magalhães EJ, Nascentes CC, Pereira LS a, Guedes MLO, Lordeiro R a, Auler LML a, et al. Evaluation of the composition of street cocaine seized in two regions of Brazil. *SSci Justice*. 2013 Dec. 20; 53(4): 425-32.
10. Bagga A, Sharma A, Srivastava RN. Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11(4): 415-7.
11. Khan TA, Cuchacovich R, Espinoza LR, Lata S, Patel NJ, Garcia-Valladares I, et al. Vasculopathy, Hematological, and Immune Abnormalities Associated with Levamisole-Contaminated Cocaine Use. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41(3): 445-54.
12. Graf J, Lynch K, Yeh CL, Tarter L, Richman N, Nguyen T, et al. Purpura, cutaneous necrosis, and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with levamisole-adulterated cocaine. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(12): 3998-4001.
13. Buchanan JA, Vogel JA, Eberhardt AM. Levamisole-Induced Occlusive Necrotizing Vasculitis of the Ears After Use of Cocaine Contaminated with Levamisole. *J Med Toxicol*. 2011; 7(1): 83-4.

14. Pellegrini D, Young P, Grosso V, Massa M. Agranulocitosis por levamisol asociado a cocaína. *Med (B. Aires)*. 2013; 73(5): 464-6.
15. Ullrich K, Koval R, Koval E, Bapoje S, Hirsch JM. Five consecutive cases of a cutaneous vasculopathy in users of levamisole-adulterated cocaine. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17(4): 193-6.
16. Di Bernardo ML, Morales Y, Rosa de Jesús, Mileyna Gudiño AO. Efectos tóxicos de la mezcla cocaína-levamisol en modelos farmacológicos. RETEL. *Rev Toxicol en línea*. 2011; 36: 1-25.
17. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: An emerging public health challenge. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012, pp. 581-6.
18. Knowles L, Buxton JA, Skuridina N, Achebe I, Legatt D, Fan S, et al. Levamisole tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. *Harm Reduct J*. 2009; 6: 30.
19. Chang A, Osterloh J, Thomas J. Levamisole: a dangerous new cocaine adulterant. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88(3): 408-11.
20. Buchanan JA, Oyer RJ, Patel NR, Jacquet GA, Bornikova L, Thienelt C, et al. A Confirmed Case of Agranulocytosis after Use of Cocaine Contaminated with Levamisole. *J Med Toxicol*. 2010; 6(2): 160-4.
21. Chiarotti M, Fucci N. Comparative analysis of heroin and cocaine seizures. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999; 733(1-2): 127-36.
22. Moore JM, Cooper DA. The application of capillary gas chromatography-electron capture detection in the comparative analyses of illicit cocaine samples. *J Forensic Sci*. 1993; 38(6): 1286-304.
23. Tsumura Y, Mitome T, Kimoto S. False positives and false negatives with a cocaine-specific field test and modification of test protocol to reduce false decision. *Forensic Sci Int*. 2005; 155(2-3): 158-64.
24. Della Casa E, Martone G. A quantitative densitometric determination of heroin and cocaine samples by high-performance thin-layer chromatography. *Forensic Sci Int*. 1986; 32(2): 117-20.
25. Casale JF, Colley VL, LeGatt DF. Determination of phenyltetrahydroimidazothiazole enantiomers (levamisole/dexamisole) in illicit cocaine seizures and in the urine of cocaine abusers via chiral capillary gas chromatography-flame-ionization detection: clinical and forensic perspectives. *J Anal Toxicol*. 2012; 36(2): 130-5.
26. Armenta S, De la Guardia M. Analytical methods to determine cocaine contamination of banknotes from around the world. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2008. 27(4): 344-351.
27. Marchei E, Colone P, Nastasi GG, Calabr?? C, Pellegrini M, Pacifici R, et al. On-site screening and GC-MS analysis of cocaine and heroin metabolites in body-packers urine. *J Pharm Biomed Anal*. 2008; 48(2): 383-7.
28. Morris GW, Mason BC, Harris Sprunger R, Hake Harris H, White LA, Patterson DA. Levamisole-adulterated cocaine: a case series. *J Am Board Fam Med*. 2012 Jan. 1; 25(4): 531-5.
29. Evrard I, Legleye S, Cadet-Taïrou A. Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France. *Int J Drug Policy*. 2010; 21(5): 399-406.
30. Brunt TM, Rigter S, Hoek J, Vogels N, Van Dijk P, Niesink RJM. An analysis of cocaine powder in the Netherlands: Content and health hazards due to adulterants. *Addiction*. 2009; 104(5): 798-805.