

¿Estaba intoxicado por cocaína este individuo? (y II): estimaciones basadas en los efectos de la droga y en las concentraciones de benzoilecgonina.

Was this individual poisoned by cocaine? (and II): estimations based on the effects of the drug and on the concentrations of benzoylecgonine.

A. Ortega Pérez¹

RESUMEN

En esta segunda revisión se resumen los factores de los que depende la relación entre dosis de cocaína absorbida y respuesta del individuo. Son tantos que es comprensible que en los estudios de observación, en individuos que acuden al Servicio de urgencias o en personas presuntamente fallecidas por la cocaína, no se hayan encontrado correlaciones entre ambos parámetros.

Por otro lado, aunque la cuantificación de cocaína libre en una muestra es factible, lo más común en el ámbito forense es determinar la benzoilecgonina. Sin embargo, este es un metabolito no psicoactivo y con una farmacocinética distinta a la de la cocaína, de modo que en las investigaciones clínicas la relación dosis-efecto para la benzoilecgonina es aún más débil. Asimismo, presento los factores que modifican la concentración de benzoilecgonina en una muestra de un cadáver y que han de tenerse en cuenta para interpretar la cifra determinada por el laboratorio. Por eso, estimar los posibles efectos de la cocaína en un individuo a partir de sus concentraciones de benzoilecgonina es aún más difícil que hacerlo usando las de cocaína.

En conclusión, dado que las concentraciones de cocaína y de sus metabolitos en las muestras varían ampliamente y no predicen la gravedad de los hallazgos clínicos, la incidencia de efectos adversos, el pronóstico o la necesidad de intervención terapéutica, han de interpretarse con prudencia y no deben ser el elemento principal para determinar la causa de la muerte cuando se sospeche la responsabilidad de la cocaína.

Palabras clave: Benzoilecgonina, causa de muerte, cocaína, peritación, relación dosis-efecto, variaciones, vía de administración.

ABSTRACT

In this second review, the factors that determine the relationships between the dose of cocaine absorbed and the subject's response are presented. Being numerous, it is understandable that in observational studies of individuals arriving at the hospital's emergency department or in those who die from the effects of cocaine, no relationship has been found between the two parameters.

Although it is possible to quantify the concentration of non-conjugated (free) cocaine in biological samples, the most common choice in forensic medicine is to measure benzoylecgonine. However, this metabolite is not psychoactive and its pharmacokinetic properties are different from those of cocaine and, as such, clinical evaluation of dose-effect relationship with benzoylecgonine is even weaker. The factors that influence benzoylecgonine concentrations in a biological sample from a corpse are also presented in this review. These factors need to be borne in mind in interpreting the results provided by the laboratory. Hence, estimating the possible effects of cocaine in a subject using the measured value of benzoylecgonine is even more difficult than performing this evaluation based on the cocaine concentrations measured.

In conclusion, since concentrations of cocaine and its metabolites in biological samples vary widely and do not predict the severity of clinical findings, the incidence of adverse events, prognosis or the need for therapeutic intervention, these values need to be interpreted with caution. They should not be the main element in determining the cause-of-death when cocaine is suspected of being the causative agent.

Key words: Benzoylecgonine, cause of death, cocaine, dose-effect relationship, expert witness, route of administration, variations.

Fecha de recepción: 22.MAY.03

Fecha de aceptación: 17.NOV.03

Correspondencia: Dr. Arturo Ortega. Unidad de Medicina Legal. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. C/ Sant Llorenç, 21 43201 - Reus (Tarragona). Correo electrónico: aop@fmcs.urv.es

¹ Doctor en Medicina. Profesor de Medicina Legal y Toxicología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad "Rovira i Virgili".

INTRODUCCIÓN

En el primer artículo sobre este asunto [1] reflexionaba sobre la posibilidad de dictaminar retrospectivamente acerca del estado de intoxicación de un individuo a partir de la concentración de cocaína hallada en una muestra. A partir de las consideraciones farmacocinéticas y de los datos experimentales y clínicos disponibles concluía que es un dato insuficiente por sí mismo para valorarla.

En este segundo artículo utilizaré consideraciones farmacodinámicas para ayudar a valorar esa presunta intoxicación. Desarrollaré sucesivamente los efectos de la toma de cocaína y los determinantes de dicho efecto clínico, ampliando algunas consideraciones sobre la vía de administración. Después resumiré los datos disponibles a partir de las investigaciones en consumidores de cocaína que acudieron a los servicios de urgencias de los hospitales o que murieron después de tomar la droga. Asimismo, trataré de la utilidad de conocer las concentraciones de benzoilecgonina en las distintas muestras y de las condiciones en las que deben guardarse estas hasta su análisis, de modo que no se alteren los resultados.

I. LOS EFECTOS DE LA COCAÍNA

Los efectos más habituales de la administración de cocaína están descritos con detalle [2] y por eso me limitaré a repasarlos rápidamente:

- a) Inmediatamente después de la toma provoca una “subida”, con estimulación general, euforia, taquicardia, aumento de la tensión arterial e hipertermia [3].
- b) A dosis más altas puede causar midriasis, taquipnea, temblores, convulsiones, vómitos y reacciones psicóticas, con alucinaciones (visuales o táctiles), delirios o conducta agresiva.
- c) A la fase de excitación le puede seguir una fase de depresión respiratoria y vasomotora, incluso con parada cardiorrespiratoria.
- d) Las lesiones típicas de la intoxicación mortal son: arritmia cardíaca, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, rotura de aneurisma o hipertermia [4]. En un estudio hallaron hipertérmicos a todos los fallecidos por efecto de la cocaína, con 40,6 °C de media en el momento del primer examen médico [5].
- e) Alternativamente, la euforia se convierte rápidamente en disforia (la “bajada”), cuyos efectos adversos más comunes son el insomnio, la irritabilidad, la inquietud y la depresión. Eso inclina al sujeto a administrarse más cocaína, generando un gran riesgo de consumo compulsivo de droga y de alteraciones del comportamiento global, con fatiga crónica, dificultades de concentración y de memoria, dificultades en las relaciones sociales y deterioro económico y físico [6].

Según Karch y cols. [5] los adictos crónicos a la cocaína que fallecen a causa de esta son más delgados que los consumidores ocasionales. A pesar de eso, varios de los órganos (corazón, pulmón, hígado y bazo) de los primeros son apreciablemente mayores, un 15 % o más, que los de los fallecidos por otras causas.

2. FACTORES QUE DETERMINAN LA VARIABILIDAD DE LOS EFECTOS DE LA COCAÍNA

La relación entre la dosis de droga y su efecto tóxico es muy variada, por lo que es muy difícil interpretar el segundo a partir de la primera. Ni siquiera sabemos cual es la concentración de cocaína claramente ligada a toxicidad o a la muerte.

La variabilidad en esta relación dosis-respuesta se debe a que los efectos clínicos de la cocaína dependen de muchos factores:

- La cantidad de droga administrada: sobre este punto los estudios experimentales aportan datos poco fiables, porque los grupos experimentales eran reducidos y las cantidades de droga administradas, pequeñas. Es una situación distinta de los hábitos reales de los drogadictos, quienes a menudo toman repetidamente dosis mayores. El motivo de la diferencia entre esos planteamientos es que las consideraciones éticas prohíben la administración de dosis mayores o más frecuentes a los voluntarios, que podrían serles peligrosas.
- Los metabolitos de la cocaína, que pueden actuar sobre una función del organismo y no sobre otras [7].
- La vía de administración: comentaré esta cuestión con detalle en el próximo apartado.
- El tiempo transcurrido desde la toma: la cocaïnemia puede relacionarse estadísticamente con algunos de los efectos fisiológicos de la droga durante las primeras cuatro horas desde la toma, pero no con otros, que sufren fenómenos de histéresis y de respuesta bifásica [8].

Los efectos de la droga declinan más rápidamente que las cocaïnemias [9, 10]. Es decir, que la misma cocaïnemia causa menos efectos psíquicos durante el descenso de la "V invertida" que en el ascenso. Asimismo, algunas alteraciones subjetivas desaparecen y algunos parámetros cardiovasculares vuelven a los niveles basales aún en presencia de cocaïnemias detectables [8]. Esa atenuación puede deberse a los mecanismos reflejos homeostáticos o a un fenómeno de tolerancia aguda.

- El ser un consumidor habitual y la tolerancia o adaptación que haya desarrollado.
- Las características personales del sujeto: su edad, su sexo [11], la fase del ciclo menstrual [12], su susceptibilidad y sus concentraciones de prolactina [13].
- Sus enfermedades: la epilepsia, la cardiopatía, la diabetes o la hipertensión verán agravados sus efectos por la cocaína. El déficit de pseudocolinesterasas enlentecerá la degradación de la droga.
- La toma simultánea de tabaco: el pretratamiento con nicotina [14] atenuó la sensación de euforia y retrasó la aparición de los efectos de la cocaína y en particular la euforia. La nicotina no alteró las cocaïnemias o las benzoilecgoninemias ni las consecuencias de la droga sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial o la temperatura de la piel. Curiosamente, los autores detectaron un descenso de la temperatura cutánea entre los 25 y los 55 minutos tras la aspiración de cocaína. A los 25 minutos el descenso era de 2,2 °C.
- La toma simultánea de alcohol [15] o de otros tóxicos legales o ilegales, como la heroína.
- Los adulterantes de la droga.

3. INFLUENCIA DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

En el artículo previo he recogido la información disponible sobre farmacocinética de las distintas vías de administración, en concreto sobre los plazos hasta la detección de la cocaína y hasta que esta alcanza las concentraciones máximas. Ahora trataré sobre la farmacodinámica de las distintas vías de administración, es decir de las variaciones que estas provocan en la intensidad y en la calidad de los efectos.

La **inhalación de cocaína** (fumarla) provoca una sensación muy rápida de euforia: en 1-2 minutos [16], 4 minutos [11] o 6-11 minutos [6] y de estimulación general. Los efectos fisiológicos

(aumentos de la presión arterial sistólica y diastólica) se consiguen también en 2 a 5 minutos tras la inhalación de droga [7,8].

Aunque los efectos conseguidos por esta vía son superiores a los logrados al aspirar cocaína, no está claro si son también más o bien menos intensos que los conseguidos por la inyección intravenosa. Jenkins y cols. [8] los encontraron superiores y Volkow y cols. [16] hallaron que la inhalación de 15 mg de cocaína base producía los mismos efectos fisiológicos y psíquicos que la inyección intravenosa de 20 mg de hidrocloreto de cocaína. En cambio, en la investigación de Foltin y Fischman [10], 50 mg de cocaína fumada produjeron los mismos efectos que una dosis intravenosa de 32 mg de cocaína, es decir que la potencia de la cocaína fumada fue aproximadamente el 60 % de la intravenosa.

La "bajada" en los fumadores parece ser más intensa, creando un riesgo mayor de consumo compulsivo de droga y de alteraciones globales del comportamiento [6].

Tras la **aspiración de cocaína** empiezan a notarse los efectos en pocos minutos: de 7 a 22 [16] o de 15 a 20 [2] y la euforia dura en total entre 20 y 45 minutos [6]. El pico plasmático de cocaína se alcanza a los 50 minutos de la aspiración, como les ocurrió a siete varones que aspiraron 0,9 mg de cocaína/kg de peso; el pico fue de $89,7 \pm 13,4 \mu\text{g/mL}$ [14]. Es decir que los efectos eufóricos máximos se alcanzan antes de que la cocaína llegue al pico en la sangre del individuo.

Aunque los efectos fisiológicos y psíquicos son similares al administrar la cocaína por cualquier vía, algunos datos epidemiológicos y clínicos indican que la aspiración nasal de cocaína provoca menos dependencia psíquica y riesgo de abuso que fumar la cocaína base o que inyectarse el hidrocloreto de cocaína en vena. Las razones parecen ser la inmediatez, la duración y la magnitud de los efectos de la cocaína, así como la frecuencia y la cantidad de cocaína usadas, más que la forma de uso [17].

La **inyección intravenosa** es más potente que la aspiración: 25 mg de cocaína inyectados producen efectos fisiológicos y subjetivos similares a los conseguidos con 100 mg intranasales [6]. No está claro qué se alcanza antes, si la concentración sanguínea máxima o la máxima euforia: la primera llegó a los 4-6 minutos tras la inyección [18] y la segunda, a los 2,5-4 minutos en una investigación [16] y a los 7,3 minutos en otra [9], realizada con cinco individuos.

4. RELACIÓN DOSIS-EFECTO EN LOS PACIENTES QUE ACUDEN A LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

Varios investigadores han intentado relacionar las concentraciones de cocaína y los signos clínicos de intoxicación en los enfermos que acudían a los Servicios de urgencias. Sin embargo, sus resultados han sido poco esperanzadores.

Blaho y cols. [19] investigaron si el conocimiento de la concentración sanguínea de cocaína o de sus metabolitos podía ayudar en el manejo de 111 pacientes que habían acudido a los servicios de urgencias. Las concentraciones de cocaína halladas variaron ampliamente ($0,26 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$), lo que impidió encontrar una correlación estadística entre estas y la gravedad de las manifestaciones clínicas, la necesidad de tratamiento o el pronóstico. Como un ejemplo extremo, el paciente con la cocainemia más alta ($3,9 \mu\text{g/mL}$, considerada en la zona letal) tenía pocos síntomas y le dieron el alta hospitalaria para llevarlo a la cárcel.

Williams y cols. [20] midieron las concentraciones de cocaína en el plasma de 29 personas que habían acudido al Servicio de urgencias y a quienes les había dado positivo el cribado urinario de benzoilecgonina. A la vez evaluaron las manifestaciones del paciente y su motivo de consulta. Solo encontraron cocaína en el plasma de tres individuos y variaba entre 0,016 y $0,13 \mu\text{g/mL}$. No pudieron correlacionarla con las manifestaciones del paciente o su motivo de consulta.

Ellenhorn y Barceloux [6] citan otros dos casos: a un paciente que sufría una psicosis tóxica por cocaína le determinaron la concentración plasmática de cocaína 3 horas tras la última administración de droga; era de 0,018 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Otro paciente, a quien se le había reventado una bolsa intestinal de transporte de cocaína, estaba entre la agitación extrema y el coma; su concentración sérica de droga era de 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

En resumen, las concentraciones sanguíneas de cocaína deben interpretarse con prudencia, dado que varían ampliamente y no predicen la gravedad de los hallazgos clínicos, la incidencia de efectos adversos, el pronóstico o la necesidad de intervención terapéutica. De hecho, la relación estadística entre la cocainemia medida y los efectos clínicos es tan leve que los investigadores escriben simplemente "hallamos cocaína en tal porcentaje de las muestras" [21], "el uso reciente de cocaína influye (o no) en" [22] o bien "personas que tenían cocaína en la sangre y/o en los tejidos" [23].

5. RELACIÓN DOSIS-EFECTO EN PERSONAS MUERTAS TRAS LA TOMA DE DROGA

Ladrón y Moya insisten en su libro en la variabilidad de las dosis de cocaína que causarán efectos tóxicos: "En general, se estima que dosis de cocaína superiores a 10-20 mg pueden producir acciones graves en un sujeto adulto. Sin embargo, la aspiración nasal de dosis superiores a los 200-300 mg no produce acciones peligrosas en toxicómanos. No es infrecuente que se refiera el consumo de 2-3 g en 24 horas, sin que los signos tóxicos escapen a la esfera psíquica. La dosis letal se estima que es próxima a 1 g por vía intranasal -aunque algunos adictos crónicos, en particular los fumadores de cocaína base, toleran cantidades superiores [6]-, 5-10 g por vía oral y 200 mg por vía intravenosa."

Ellenhorn y Barceloux afirman que en las muertes por sobredosis las cocainemias son de 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de media, sea cual sea la vía de administración [6]. Sin embargo, poco después citan que en varias revisiones de publicaciones científicas se han hallado concentraciones posmortales de cocaína en sangre de entre 0,1 y 2,11 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Asimismo, refieren que en muertes tras una psicosis con agitación los fallecidos tenían cocainemias de 0,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de media.

Karch y cols. [5] compararon las cocainemias de los 48 fallecidos a causa de la toma de cocaína con las de 51 personas fallecidas por traumatismo en quienes el hallazgo de cocaína se consideró sin significado clínico. En ambos grupos las concentraciones de cocaína en sangre fueron similares: 1,12 frente a 0,87 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($p = 0,10$).

Mackey-Bojack y cols. [24] determinaron, entre otras cuestiones, las concentraciones de cocaína en la sangre de 62 cadáveres examinados por el forense. Las cocainemias halladas fueron extremadamente variadas: $0,45 \pm 1,2 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Shimomura y cols. midieron las concentraciones de cocaína en la sangre, la orina, el hígado y el cerebro de 15 cadáveres de personas que habían tomado la droga [25]. Las concentraciones halladas, presentadas como mediana (amplitud) fueron muy dispersas: 0,012 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (entre 0 y 0,088), 1,21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0,037-28,06), 57 ng/g (0-503) y 187 ng/g (0-1403), respectivamente.

Jenkins y cols. [26] midieron las concentraciones de cocaína en los cadáveres de 13 personas en quienes no se halló ninguna otra sustancia psicoactiva, salvo etanol. La media fue de 0,908 $\mu\text{g}/\text{mL}$, pero con tres casos con valores superiores a 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y los otros diez con valores de 0,700 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o menos.

Algo similar les ocurrió a Jenkins y Goldeberger [27], quienes determinaron las concentraciones de cocaína y benzoilecgonina en la sangre de 13 cadáveres. Las cocainemias variaron entre 0,023 y 2,088 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

En el estudio de Blaho y cols. [19], ya citado, dos de los enfermos fallecieron. Uno tenía una cocaïnemia de 0,387 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y el otro, de 0,029. En cambio, como ya he dicho, un paciente con una cocaïnemia de 3,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ tenía pocos síntomas y le dieron el alta hospitalaria.

Así pues, se solapan las concentraciones de cocaína obtenidas del estudio de cadáveres con las obtenidas en los ensayos clínicos. Por eso no es de extrañar que los investigadores concluyan que las determinaciones postmortales aisladas de cocaína y de benzoilecgonina en sangre no pueden usarse para evaluar o predecir la toxicidad de la droga [5].

6. LA UTILIDAD DE CONOCER LA CONCENTRACIÓN DE BENZOILECGONINA EN LA MUESTRA

En la práctica clínica, así como en el ámbito forense, la determinación más común es la concentración de benzoilecgonina [28], un metabolito de la cocaína, consecuencia de la desmetilación de esta. Es una elección difícil de comprender desde el punto de vista científico, porque:

- a) La benzoilecgonina carece de efectos psicoactivos por sí misma, aunque tenga algún efecto vasoconstrictor en animales [4,19].
- b) La determinación de cocaína libre en sangre es una técnica factible, incluso en clínica. Por ejemplo mediante cromatografía de gases con un detector de nitrógeno-fósforo [4] o bien usando espectrometría de masas/cromatografía de gases capilar con estándares deuterados internos, ionización química positiva y monitorización simultánea de iones [12] o por otros procedimientos [29,30,31,32].
- c) La farmacocinética de ambas sustancias es distinta, un concepto mostrado con claridad en la Figura 1. Esa diferencia hace que estimar los posibles efectos de la cocaína en un sujeto a partir de las concentraciones de benzoilecgonina sea mucho más difícil que hacerlo a partir de las concentraciones de cocaína.

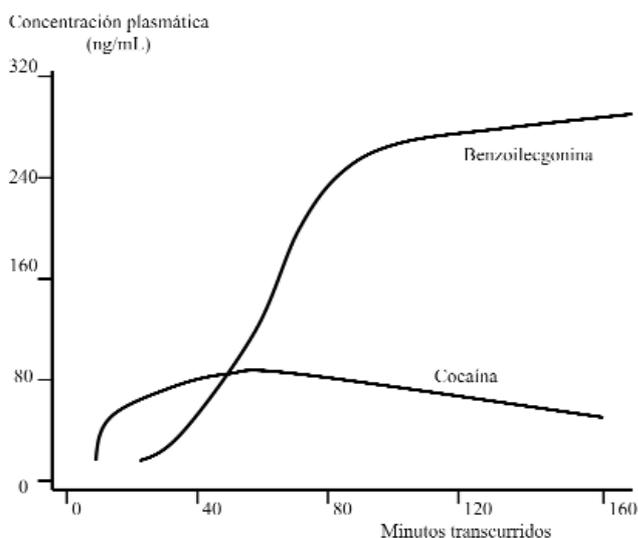


Figura 1.- Evolución de la cocaïnemia y de la benzoilecgoninemia después de la aspiración de 0,9 mg/kg de cocaína. Adaptado de Kouri y cols. [14].

- En el plasma, el pico de benzoilecgonina ocurre entre 1,5 y más de 3 horas después de la toma de la droga, en función de la vía de administración. Jeffcoat y cols. [33] dieron a inhalar 40 mg de cocaína a varios individuos; la concentración máxima de benzoilecgonina que estos alcanzaron fue de 0,15 $\mu\text{g/mL}$, 1,5 horas después. En cambio, Kouri y cols. [12] hallaron que la concentración plasmática de benzoilecgonina continuaba ascendiendo 3 horas después de aspirar 0,9 mg/kg de cocaína.
- La benzoilecgonina desaparece lentamente del plasma, con una semivida de 5 a 7 horas [6] o de 7,5 horas [4], o bien de 6,6 horas en adictos crónicos [34].
- En la orina, el pico excretor ocurre entre las 4 y las 8 horas y la benzoilecgonina disminuye lentamente durante varios días [35]. La incapacidad para detectar cocaína en orina o un cociente benzoilecgonina/cocaína > 100 sugiere un lapso mayor de 10 horas desde la administración de cocaína [6]. En la Figura 2 se muestra un nomograma que relaciona las benzoilecgoninurias con las dosis de droga administradas y el tiempo transcurrido desde la administración.

Después de la aspiración nasal de 1,5 mg de cocaína/kg [6] puede detectarse benzoilecgonina en orina hasta 2 ó 3 días después. Un voluntario a quien le administraron 25 mg de cocaína por vía oral [36] mostró una farmacocinética más lenta: alcanzó la excreción urinaria máxima de cocaína (0,269 $\mu\text{g/mL}$) 60 minutos después y la de benzoilecgonina (7,940 $\mu\text{g/mL}$) a las 12 horas. Las benzoilecgoninurias continuaron siendo superiores a 0,300 $\mu\text{g/mL}$, los dinteles de aquellos años para el positivo en los cribados, durante 48 horas.

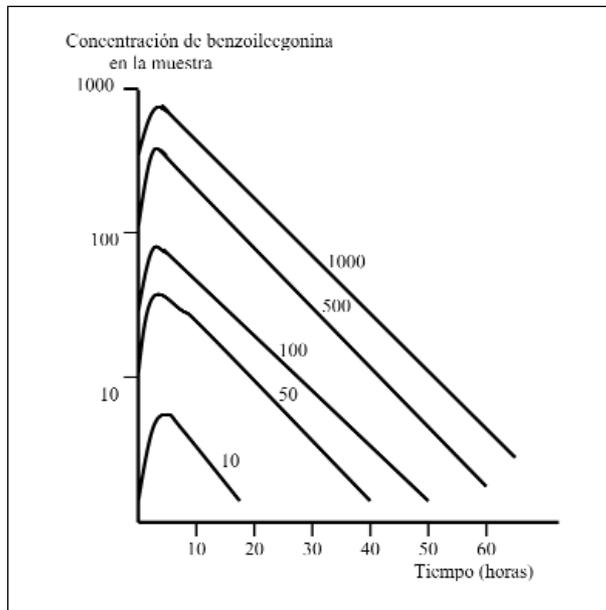


Figura 2. Nomograma que relaciona las concentraciones urinarias de benzoilecgonina, la dosis administrada de cocaína y el tiempo transcurrido desde la toma. La cocaína puede haberse tomado en una sola dosis o en varias en un período corto. Tomado de Ellenhorn y Barceloux, que lo habían adaptado a partir de un original de Ambre [42].

Sin embargo, es probable que en situaciones de drogadicción reales pueda hallarse benzoilecgonina en la orina de cocainómanos varios días más tarde. Los drogadictos usan dosis mayores que las de la experimentación, las repiten más a menudo y ellos pueden ser adictos crónicos, quienes metabolizan la cocaína más lentamente. Weiss y Gawin describieron [37] el hallazgo de benzoilecgonina en la orina de tres individuos, que tomaban grandes cantidades de droga, entre 10 y 22 días después del último consumo de esta.

- En el cerebro se encuentran concentraciones bajas de benzoilecgonina, de forma que la proporción cerebro/sangre es aproximadamente de 0,36 entre 1 y 3 horas tras la administración [38]. Cocientes superiores a 1-1,5 sugieren una acumulación crónica tras el uso repetido o bien un lapso de más de 8 horas entre la administración y la toma de muestras [6].

Teniendo en cuenta la farmacocinética de la benzoilecgonina, se entienden los resultados de los estudios experimentales, en particular que al analizar las muestras de sujetos presuntamente intoxicados por cocaína se obtengan concentraciones de benzoilecgonina extremadamente variadas:

- En el trabajo citado de Blaho y cols. [19] las concentraciones de benzoilecgonina halladas en 111 pacientes que habían acudido a los servicios de urgencias variaron ampliamente ($1,28 \pm 1,29 \mu\text{g/mL}$), lo que impidió encontrar una correlación estadística entre las cifras del metabolito y la gravedad de las manifestaciones clínicas, la necesidad de tratamiento o el pronóstico.
- Linder y cols. [39] buscaron la correlación entre el resultado positivo en el cribado toxicológico, la determinación de benzoilecgonina en suero y en orina y la intoxicación aguda clínica por cocaína (examinando retrospectivamente los registros clínicos). El valor predictivo positivo del cribado positivo en suero fue del 53 % y el del cribado urinario positivo, del 18 %.
- En el estudio de Williams y cols. [20] relativo a 29 personas que habían acudido al Servicio de urgencias y a quienes les había dado positivo el cribado urinario de benzoilecgonina, encontraron este metabolito en el plasma de 22 de ellas (a concentraciones entre 0,02 y 1,39 $\mu\text{g/mL}$). No hallaron correlación entre los signos o síntomas del paciente, su motivo de consulta y las concentraciones plasmáticas de ninguno de sus metabolitos.

Veamos ahora los resultados obtenidos al cuantificar benzoilecgonina en cadáveres:

- Jenkins y Goldberger determinaron las benzoilecgoninemias de 13 cadáveres [27], cuyas cifras variaron entre 0,215 y 9,195 $\mu\text{g/mL}$.
- Mackey-Bojack y cols. [24], citados más arriba, determinaron también las benzoilecgoninemias de 62 cadáveres. Como con las cocainemias, los valores estaban muy dispersos: $1,9 \pm 2,9 \mu\text{g/mL}$.
- Karch y cols. [5] compararon las cocainemias de 48 fallecidos por toma de cocaína con las de 51 personas, fallecidas por traumatismo, en quienes el hallazgo de cocaína se consideró incidental, sin significado clínico. Las cocainemias de ambos grupos eran similares, pero las benzoilecgoninemias de los fallecidos por cocaína fueron superiores a las de los fallecidos por otro motivo: 1,54 frente a 0,95 $\mu\text{g/mL}$ ($p = 0,018$).

- Shimomura y cols. [25], también comentados a propósito de las concentraciones de cocaína halladas, midieron las concentraciones de benzoilecgonina en la sangre, la orina, el hígado y el cerebro de los 15 cadáveres. Las concentraciones de esta, presentadas como mediana (amplitud de variación) fueron muy dispersas, como había ocurrido con las cocaínas: 0,458 $\mu\text{g/mL}$ (0,030-2,071), 6,768 $\mu\text{g/mL}$ (0,917-116,430), 821 (45-4980) ng/g y 524 (46-5153) ng/g, respectivamente.

Una parte de esa variación puede deberse a la redistribución posmortal de la benzoilecgonina en los cadáveres, como muestran los resultados de las investigaciones siguientes:

- McKinney y cols. [40] investigaron las variaciones de la cocainemia y la benzoilecgoninemia en cerdos sacrificados cinco minutos después de inyectarles cocaína intravenosa. Tomaron dos muestras de cada uno: inmediatamente tras la muerte y ocho horas después. Las concentraciones de cocaína y de benzoilecgonina cambiaron en formas muy distintas en los diferentes animales por lo que respecta a la dirección y a la magnitud del cambio.
- Logan y cols. [41] midieron las concentraciones de cocaína y benzoilecgonina en fallecidos en relación con cocaína. Tomaron sangre de la vena femoral, del ventrículo cardíaco y de la cisterna del líquido cefalorraquídeo. Lo hicieron en dos ocasiones: poco tiempo tras la muerte y durante la autopsia. Las concentraciones de benzoilecgonina variaron sin seguir patrones consistentes según el lugar de la toma, ni tampoco fueron coherentes la dirección o la magnitud del cambio de concentración con el paso de las horas. Lo mismo había ocurrido con las concentraciones de cocaína.

Vemos pues que se da una gran variabilidad en las concentraciones de benzoilecgonina tanto en individuos vivos como en cadáveres, lo mismo que había ocurrido con las concentraciones de cocaína. Por eso de nuevo los investigadores concluyen que las cocainemias y benzoilecgoninemias postmortales no pueden usarse para valorar o predecir la toxicidad de la droga [5], porque las concentraciones postmortales de los metabolitos de la cocaína no reflejan necesariamente las que hubieron en el momento de la muerte. En definitiva, no pueden ser el elemento principal para determinar la causa de muerte cuando se sospeche la intervención de la cocaína [41].

En cambio, es razonable considerar que la detección de cocaína libre refleja el uso de cocaína en los minutos o en las pocas horas previas, mientras que la detección de benzoilecgonina indica que se consumió cocaína en los días anteriores, sean dos [42], diez o más [37]. El comportamiento de los primeros podría haberse visto afectado por la cocaína, pero la presencia de benzoilecgonina solo refleja que son consumidores [4,22].

7. PRECAUCIONES CON LA MUESTRA EN LA QUE HAYA DE DETERMINARSE COCAÍNA O BENZOILECGONINA

La cocaína se hidroliza espontáneamente a benzoilecgonina, un proceso tanto enzimático -mediante esterasas, que es el mecanismo predominante en el sujeto vivo [43]- como no enzimático, por lo que puede continuar tras la muerte en la muestra recogida. Ese aumento espúreo de concentración de benzoilecgonina puede llevar a pensar que la cocainemia en el momento del fallecimiento era más alta de lo real. Para evitar ese error, la muestra debe:

- Analizarse lo antes posible. Romberg y Past [44] estudiaron si variaban las benzoilecgoninemias al reanalizar las muestras después de 1 a 8 meses de almacenado (2,3 meses de media). Las 61 muestras reanalizadas perdieron una media del 19 % de su benzoilecgonina inicial, pero con variaciones enormes, entre ascender un 20 % y perder el 100 %.
- Mantenerse refrigerada. Giorgi y Meeker [45] mantuvieron muestras de sangre a temperatura ambiente (en tubos con conservante) y tras analizarla concluyeron que tanto la cocaína como la benzoilecgonina son poco estables. Una muestra conservada a 16 ° puede perder el 7 % de su cocaína en un día y el 30 % en 36 días [6]. La conservación es aún mejor si se congela la muestra: Las concentraciones de cocaína y benzoilecgonina en orina son estables durante seis meses si se conservan a -20 °C [46].
- Tener añadido fluoruro sódico al 0,5 %, un inhibidor del enzima colinesterasa. Sin embargo la influencia del fluoruro sódico no está aclarada, porque al menos en una investigación hallaron concentraciones dobles de benzoilecgonina en sangre preservada con fluoruro sódico que en sangre sin preservante [47].
- Mantenerse en un ambiente ácido.

Un ejemplo de conservación correcta es el siguiente: las muestras conservadas con fluoruro sódico, refrigeradas a 4 °C y mantenidas a un pH de 5. De esta forma no pierden un porcentaje apreciable de su cocaína en 21 días [6].

Lamentablemente, en muchas investigaciones judiciales los resultados analíticos son poco fiables porque el cadáver estaba en malas condiciones, por la redistribución de la cocaína o de sus metabolitos o incluso por las deficiencias en la toma o la conservación de las muestras [46]. Para interpretar correctamente los resultados analíticos es imprescindible demostrar que la muestra era la apropiada, que se tiene en cuenta la posible redistribución del tóxico en el organismo y que el almacenamiento y el análisis se han realizado en condiciones correctas.

En definitiva, dada la complejidad de la farmacocinética y la farmacodinámica de la cocaína, es muy poca la correlación entre las concentraciones de cocaína y sus metabolitos en el organismo y los efectos de la droga.

En el artículo anterior he aportado algunas sugerencias para mejorar la calidad de la interpretación. Por lo que se refiere a lo tratado aquí, probablemente el camino sea profundizar en la evaluación de esos efectos clínicos cuando sea posible. En ese sentido, pueden usarse escalas de medida de los efectos subjetivos [48], que ayudan a sistematizar los estudios sobre el riesgo de abuso. Algunas de ellas han demostrado su valor predictivo, como el 'Profile of Mood States', el 'Addiction Research Center Inventory' y distintas 'Visual Analog Scales' que incluyen medidas de "subida" o de "me gusta", como una descripción del placer sentido.

Blaho y cols. [19] elaboraron una escala cuantitativa que evalúa la gravedad de la intoxicación a partir de sus efectos clínicos (Tabla 1). Definieron la intoxicación como leve si la puntuación estaba entre 0 y 6, como moderada si estaba entre 7 y 15 y como grave si el paciente obtenía más de 15 puntos. Sin embargo, los autores admitían que su escala clínica no podía usarse sin adaptaciones a la vez en ensayos clínicos y en el hospital o en el ámbito forense, porque los drogadictos 'reales' pueden sufrir agitación, paranoia o miedo, secundario al arresto policial o a los efectos secundarios de la cocaína, todos ellos elementos que modificarían los parámetros cardiovasculares y la puntuación. □

Parámetro		Puntuación
Frecuencia cardíaca	< 80	0
	81-110	1
	111-150	2
	> 150	3
Tensión arterial sistólica	< 130	0
	131-150	1
	151-200	2
	> 200	3
Tensión arterial diastólica	< 80	0
	81-100	1
	101-130	2
	> 130	3
Orientación (espacio, tiempo y persona)	3 de 3	0
	2 de 3	1
	1 de 3	2
	Desorientado	3
Estado mental	Calmado	0
	Ansiedad moderada, tembloroso, paranoide	1
	Agitación grave, alucinaciones	2
	Agitación grave, necesita atarlo	3
	Convulsiones o coma	4
Temperatura	< 38	0
	38,1-39,1	1
	39,2-40	2
	40,1-41,1	3
	> 41,1	4
Puntuación EIE (suma de puntos)		

Tabla 1.- Escala de intoxicación por estimulantes para evaluar la gravedad de la intoxicación por cocaína. De Blaho y cols. [19]

BIBLIOGRAFÍA

- Ortega A. ¿Estaba intoxicado por cocaína este individuo? (I): estimaciones basadas en la farmacocinética de la droga. *Cuad Med Forense*. 2003;(33):5-12.
- Ladrón J, Moya V. *Toxicología médica*. Interamericana/Mcgraw-Hill, Madrid, 1995. Pp. 608-9.
- Crandall CG, Vongpatanasin W, Victor RG. Mechanism of cocaine-induced hyperthermia in humans. *Ann Intern Med* 2002 Jun 4; 136: 785-91.
- Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, Hirsch CS, Stajic M, Portera L, Hartwell N, Iqbal MI. Fatal injuries after cocaine use as a leading cause of death among young adults in New York City. *N Engl J Med* 1995 Jun 29; 332: 1753-7.
- Karch SB, Stephens B, Ho CH. Relating cocaine blood concentrations to toxicity—an autopsy study of 99 cases. *J Forensic Sci* 1998 Jan; 43: 41-5.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology*. Elsevier, New York, 1988.
- Brogan WC 3rd, Lange RA, Glamann DB, Hillis LD. Recurrent coronary vasoconstriction caused by intranasal cocaine: possible role for metabolites. *Ann Intern Med* 1992 Apr 1; 116: 556-61.
- Jenkins AJ, Keenan RM, Henningfield JE, Cone EJ. Correlation between pharmacological effects and plasma cocaine concentrations after smoked administration. *J Anal Toxicol* 2002 Oct; 26: 382-92.
- Chow MJ, Ambre JJ, Ruo TI, Atkinson AJ Jr, Bowsher DJ, Fischman MW. Kinetics of cocaine distribution, elimination, and chronotropic effects. *Clin Pharmacol Ther* 1985 Sep; 38: 318-24.
- Foltin RW, Fischman MW. Smoked and intravenous cocaine in humans: acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1991 Apr; 257: 247-61.
- Evans SM, Haney M, Fischman MW, Foltin RW. Limited sex differences in response to “binge” smoked cocaine use in humans. *Neuropsychopharmacology* 1999 Sep; 21: 445-54.
- Evans SM, Haney M, Foltin RW. The effects of smoked cocaine during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in women. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Feb; 159: 397-406.
- Patkar AA, Hill KP, Sterling RC, Gottheil E, Berrettini WH, Weinstein SP. Serum prolactin and response to treatment among cocaine-dependent individuals. *Addict Biol* 2002 Jan; 7: 45-53.
- Kouri EM, Stull M, Lukas SE. Nicotine alters some of cocaine’s subjective effects in the absence of physiological or pharmacokinetic changes. *Pharmacol Biochem Behav* 2001 May-Jun; 69: 209-17.
- Pennings EJ, Leccese AP, Wolff FA. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. *Addiction* 2002 Jul; 97: 773-83.

16. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin R, Fowler JS, Franceschi D, Franceschi M, Logan J, Gatley SJ, Wong C, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N. Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sci* 2000 Aug 11; 67: 1507-15.
17. Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA* 1996 Nov 20; 276:1580-8.
18. Evans SM, Cone EJ, Henningfield JE. Arterial and venous cocaine plasma concentrations in humans: relationship to route of administration, cardiovascular effects and subjective effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 Dec;279: 1345-56.
19. Blaho K, Logan B, Winbery S, Park L, Schwilke E. Blood cocaine and metabolite concentrations, clinical findings, and outcome of patients presenting to an ED. *Am J Emerg Med* 2000 Sep; 18: 593-8.
20. Williams RH, Maggiore JA, Shah SM, Erickson TB, Negrusz A. Cocaine and its major metabolites in plasma and urine samples from patients in an urban emergency medicine setting. *J Anal Toxicol* 2000 Oct; 24: 478-81.
21. Dussault C, Brault M, Lemire AM, Bouchard J. The role of cocaine in fatal crashes: first results of the Quebec drug study. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med* 2001; 45: 125-37.
22. Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998 Feb; 135: 245-52.
23. Lora-Tamayo C, Tena T, Rodriguez A. Cocaine-related deaths. *J Chromatogr A* 1994 Jul 15; 674: 217-24.
24. Mackey-Bojack S, Kloss J, Apple F. Cocaine, cocaine metabolite, and ethanol concentrations in postmortem blood and vitreous humor. *J Anal Toxicol* 2000 Jan-Feb; 24: 59-65.
25. Shimomura ET, Hodge GD, Paul BD. Examination of postmortem fluids and tissues for the presence of methylecgonidine, ecgonidine, cocaine, and benzoylecgonine using solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem* 2001 Jun; 47: 1040-7.
26. Jenkins AJ, Levine B, Titus J, Smialek JE. The interpretation of cocaine and benzoylecgonine concentrations in postmortem cases. *Forensic Sci Int* 1999 Apr 12; 101: 17-25.
27. Jenkins AJ, Goldberger BA. Identification of unique cocaine metabolites and smoking by-products in postmortem blood and urine specimens. *J Forensic Sci* 1997 Sep; 42: 824-7.
28. Carmen del Rio M, Gomez J, Sancho M, Alvarez FJ. Alcohol, illicit drugs and medicinal drugs in fatally injured drivers in Spain between 1991 and 2000. *Forensic Sci Int* 2002 Jun 25; 127: 63-70.
29. Halpern JH, Sholar MB, Glowacki J, Mello NK, Mendelson JH, Siegel AJ. Diminished interleukin-6 response to proinflammatory challenge in men and women after intravenous cocaine administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Mar; 88: 1188-93.
30. Moeller MR, Kraemer T. Drugs of abuse monitoring in blood for control of driving under the influence of drugs. *Ther Drug Monit* 2002 Apr; 24: 210-21.
31. Lin SN, Moody DE, Bigelow GE, Foltz RL. A validated liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry method for quantitation of cocaine and benzoylecgonine in human plasma. *J Anal Toxicol* 2001 Oct; 25: 497-503.
32. Klingmann A, Skopp G, Aderjan R. Analysis of cocaine, benzoylecgonine, ecgonine methyl ester, and ecgonine by high-pressure liquid chromatography-API mass spectrometry and application to a short-term degradation study of cocaine in plasma. *J Anal Toxicol* 2001 Sep; 25: 425-30.
33. Jeffcoat AR, Perez-Reyes M, Hill JM, Sadler BM, Cook CE. Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting), or smoking. *Drug Metab Dispos* 1989 Mar-Apr; 17: 153-9.
34. Moolchan ET, Cone EJ, Wstadik A, Huestis MA, Preston KL. Cocaine and metabolite elimination patterns in chronic cocaine users during cessation: plasma and saliva analysis. *J Anal Toxicol* 2000 Oct; 24: 458-66.
35. Hamilton HE, Wallace JE, Shimek EL Jr, Land P, Harris SC, Christenson JG. Cocaine and benzoylecgonine excretion in humans. *J Forensic Sci* 1977 Oct; 22: 697-707.
36. Baselt RC, Chang R. Urinary excretion of cocaine and benzoylecgonine following oral ingestion in a single subject. *J Anal Toxicol* 1987 Mar-Apr; 11: 81-2.
37. Weiss RD, Gawin FH. Protracted determination of cocaine metabolites in long-term, high-dose cocaine abusers. *Am J Med* 1988; 85: 879-880.
38. Spiehler VR, Reed D. Brain concentrations of cocaine and benzoylecgonine in fatal cases. *J Forensic Sci* 1985 Oct; 30: 1003-11.
39. Linder MW, Bosse GM, Henderson MT, Midkiff G, Valdes R. Detection of cocaine metabolite in serum and urine: frequency and correlation with medical diagnosis. *Clin Chim Acta* 2000 May; 295: 179-85.
40. McKinney PE, Phillips S, Gomez HF, Brent J, MacIntyre M, Watson WA. Vitreous humor cocaine and metabolite concentrations: do post-mortem specimens reflect blood levels at the time of death? *J Forensic Sci* 1995 Jan; 40: 102-7.
41. Logan BK, Smirnow D, Gullberg RG. Lack of predictable site-dependent differences and time-dependent changes in postmortem concentrations of cocaine, benzoylecgonine, and cocaethylene in humans. *J Anal Toxicol* 1997 Jan-Feb; 21: 23-31.
42. Ambre J. The urinary excretion of cocaine and metabolites in humans: a kinetic analysis of published data. *J Anal Toxicol* 1985 Nov-Dec; 9: 241-5.
43. Warner A, Norman AB. Mechanisms of cocaine hydrolysis and metabolism in vitro and in vivo: a clarification. *Ther Drug Monit* 2000 Jun; 22: 266-70.
44. Romberg RW, Past MR. Reanalysis of forensic urine specimens containing benzoylecgonine and THC-COOH. *J Forensic Sci* 1994 Mar; 39: 479-85.
45. Giorgi SN, Meeker JE. A 5-year stability study of common illicit drugs in blood. *J Anal Toxicol* 1995 Oct; 19: 392-8.
46. Drummer OH, Gerostamoulos J. Postmortem drug analysis - analytical and toxicological aspects. *Therapeutic Drug Monitoring* 2002 Apr; 24: 199-209.
47. Toennes SW, Kauert GF. Importance of vacutainer selection in forensic toxicological analysis of drugs of abuse. *J Anal Toxicol* 2001 Jul-Aug; 25: 339-43.
48. Fischman MW, Foltin RW. Utility of subjective-effects measurements in assessing abuse liability of drugs in humans. *Br J Addict* 1991 Dec; 86: 1563-70.