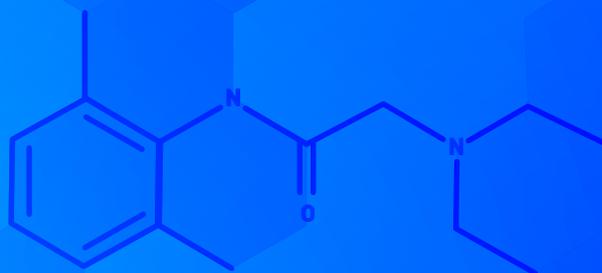
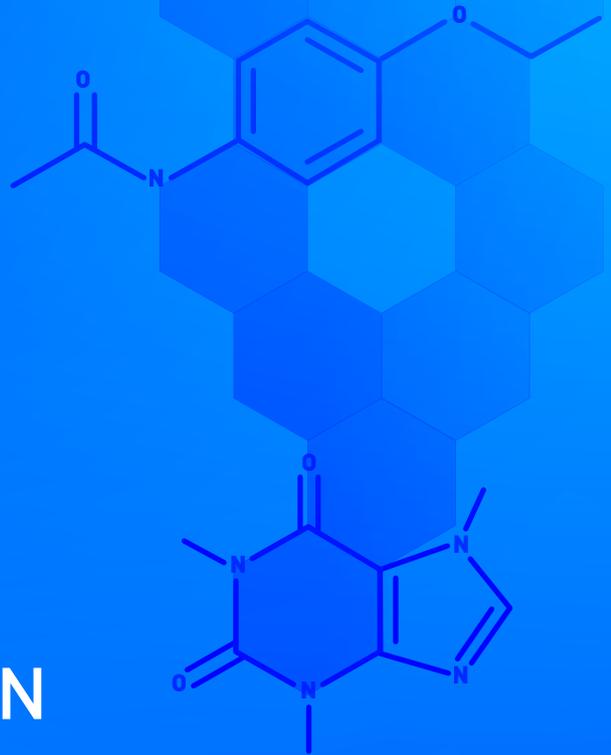


ADULTERANTES DE LAS DROGAS Y SUS EFECTOS EN LA SALUD DE LOS USUARIOS: UNA REVISIÓN CRÍTICA



OEA | CICAD



DAP
Drug Advisory Programme

Luis Almagro
Secretario General
Organización de los Estados Americanos

Farah Urrutia
Secretaria de Seguridad Multidimensional
Organización de los Estados Americanos

Néstor Méndez
Secretario General Adjunto
Organización de los Estados Americanos

Adam E. Namm
Secretario Ejecutivo
Comisión Interamericana para el Control del Abuso
de Drogas
Organización de los Estados Americanos

OAS Cataloging-in-Publication Data

Inter-American Drug Abuse Control Commission. Inter-American Observatory on Drugs.

Adulterantes de las drogas y sus efectos en la salud de los usuarios: una revisión crítica / [Observatorio Interamericano sobre Drogas (OID) de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD)].

v. ; cm. (OAS. Documentos oficiales ; OEA/Ser.L/XIV.6.71)

ISBN 978-0-8270-6872-8

1. Drug abuse--Health aspects. 2. Substance abuse--Health aspects.
3. Drug adulteration. 4. Psychotropic drugs. 5. Designer drugs.

I. Title. II. Organization of American States. Secretariat for Multidimensional Security. III. Series. OEA/Ser.L/XIV.6.71

DERECHOS DE AUTOR© (2019) Organización de los Estados Americanos.

Todos los derechos reservados bajo las Convenciones Internacionales y Panamericanas. Ninguna porción del contenido de este material se puede reproducir o transmitir en ninguna forma, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, total o parcialmente, sin el consentimiento expreso de la Organización.

Preparado y publicado por la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), Organización de los Estados Americanos (OEA), *Informe sobre el Consumo de Drogas en las Américas 2019*, Washington, D.C., 2019.

Los comentarios sobre el informe son bienvenidos y pueden ser enviados a:

OID_CICAD@oas.org

Los contenidos expresados en este documento se presentan exclusivamente para fines informativos y no representan la opinión o posición oficial alguna de la Organización de los Estados Americanos, de su Secretaría General o de sus Estados Miembros.

ADULTERANTES DE LAS DROGAS Y SUS EFECTOS EN LA SALUD DE LOS USUARIOS. UNA REVISIÓN CRÍTICA.

Coordinación general del documento:

Mag. Marya Hynes. Jefa del Observatorio Interamericano sobre Drogas (OID) de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), Organización de Estados Americanos (OEA).

Thom Browne. Director Ejecutivo, Secretaría del Plan Colombo.

Autor principal:

Dr. Antonio Pascale Prieto. Médico Especialista en Toxicología Clínica. Profesor Adjunto de Toxicología. Montevideo, Uruguay. Miembro de la REDLA (Red de Investigadores Latinoamericanos en Drogas).

Consultoras de apoyo para Brasil (tablas y síntesis de estudios seleccionados):

Dra. Alice A. da Matta Chasin, Doctor en Toxicología por la Universidad de São Paulo. Profesora Titular de Toxicología de las Facultades Oswaldo Cruz; Experto en Toxicología Forense de 1976 a 2004; profesor invitado de la Universidad de São Paulo de 2003 a 2014; Representante del TIAFT en Brasil de 1995 a 2018.

Natália Giancotti Ferreira, Perita Criminal del estado de São Paulo, Brasil. Graduada en Farmacia y Magister en Ciencias por el Programa de Postgrado en Toxicología. Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo.

Consultor de apoyo en búsqueda bibliográfica y tablas:

Dr. Federico Pose Mazzella. Doctor en Medicina. Médico residente de Toxicología Clínica. Montevideo, Uruguay.

Conflicto de intereses:

Los autores del presente trabajo declaran que no poseen conflicto de intereses.

ADULTERANTES DE LAS DROGAS Y SUS EFECTOS EN LA SALUD DE LOS USUARIOS. UNA REVISIÓN CRÍTICA.

PUNTOS CLAVES:

- La pureza de las drogas es altamente variable y depende de la región o contexto epidemiológico.
- La evidencia muestra que hay un amplio espectro de adulterantes en las drogas de mayor prevalencia mundial.
- La adulteración de drogas cambia constantemente, con una tendencia general hacia la disminución en la pureza de la mayoría de las drogas en los últimos 10 años.
- Algunos adulterantes están asociados con un aumento significativo en el riesgo de sobredosis y muerte por envenenamiento agudo (por ejemplo fentanilo en cocaína o heroína, adulterantes en MDMA y LSD, adulteraciones en nuevas sustancias psicoactivas o NSP); otros están asociados a complicaciones que aparecen después del uso crónico en personas que pueden estar genéticamente predispuestas (por ejemplo levimasol en cocaína).
- Las muertes en los estudios examinados parecen estar relacionadas a las drogas involucradas, al policonsumo de drogas y a la dosis consumida.
- Considerando los vacíos en el conocimiento, parecería necesario realizar un análisis estandarizado de la composición química incluyendo un espectro más amplio de sustancias, utilizando protocolos similares pero con muestras más representativas de los diferentes países y regiones, para obtener una caracterización química completa de las drogas analizadas.
- La calidad de la información y la evidencia disponible sobre los daños de los adulterantes a la salud varía ampliamente. Si bien las adulteraciones más comunes de algunas sustancias son bien conocidas, la aparición de las NSP ha generado vacíos en el conocimiento sobre las drogas utilizadas y su composición.
- Se necesita la coordinación entre las agencias de control de la oferta y las organizaciones que tienen acceso a muestras obtenidas directamente de los usuarios para lograr los objetivos comunes. Los sistemas de alerta temprana de los diferentes países son pilares fundamentales para dicha coordinación.

- En el contexto actual de legalización o regularización del mercado de la marihuana en varios países, es necesario realizar un estudio riguroso sobre la posible contaminación de los cultivos por pesticidas, y sus posibles efectos sobre el consumo de cannabis (particularmente el cannabis fumado dada la evidencia actual del vínculo de los adulterantes de la marihuana con ciertas enfermedades respiratorias).
- Los estudios de los efectos tóxicos de los adulterantes en la salud y su asociación con la droga consumida se basan en estudios experimentales y, esencialmente, en informe de casos y series de casos. El contexto epidemiológico, la presentación clínica, las complicaciones (como se evidencia en la clínica y la histopatología) y la confirmación analítica son los pilares básicos para analizar la toxicidad de un adulterante, o de la combinación droga/adulterante.
- Los profesionales de la salud, la comunidad y, lo que es más importante, los consumidores de drogas deben ser conscientes de los riesgos inherentes a la adulteración de la droga que están utilizando, así como a los posibles efectos tóxicos a largo plazo que pueden atribuirse a la presencia de uno o más adulterantes.
- Los hospitales necesitan tener personal capacitado, recursos materiales disponibles y vías de comunicación inmediatas con laboratorios locales para poder identificar los adulterantes. El diagnóstico temprano resulta en un mejor tratamiento y reduce la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.
- Para tratar este problema de salud pública es necesario elaborar protocolos de investigación y de acción, y fortalecer ciertas redes que involucran agencias del gobierno (como por ejemplo los sistemas de alerta temprana), laboratorios clínicos y forenses, organizaciones no gubernamentales con acceso a los usuarios, universidades y centros toxicológicos.

Índice

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 2. OBJETIVOS DE ESTE ESTUDIO | 7 |
| 2.1. Objetivo general:..... | 7 |
| 2.2. Objetivos específicos:..... | 7 |
| 3. METODOLOGÍA..... | 7 |
| 3.2. Revisión descriptiva..... | 10 |
| 4. ADULTERANTES ENCONTRADOS EN LAS SUSTANCIAS ANALIZADAS | 11 |
| 4.1. Cocaína y sus derivados (clorhidrato, cocaínas fumables)..... | 11 |
| 4.1.1. Presencia de adulterantes en América del Sur | 12 |
| 4.1.2. Estudios y análisis reportados en Europa..... | 32 |
| 4.1.3. Análisis de incautaciones en África | 37 |
| 4.1.4. Alertas por la presencia de fentanilo y derivados, en incautaciones de cocaína | 37 |
| 4.2. Estimulantes de tipo anfetamínico y NSP | 37 |
| 4.2.1. La situación en Europa | 40 |
| 4.2.2. Estados Unidos | 42 |
| 4.2.3. América del Sur | 43 |
| 4.2.4. Asia y Oceanía | 44 |
| 4.3. Derivados del opio, heroína, opioides de síntesis (fentanilo y derivados) | 45 |
| 4.3.1. Opio | 45 |
| 4.3.2. Análisis de muestras de heroína | 46 |
| 4.3.3. Fentanilo y derivados | 52 |
| 4.4. Derivados del cannabis – marihuana | 53 |
| 4.5. LSD..... | 54 |
| 5. EFECTOS DE LOS ADULTERANTES SOBRE LA SALUD | 56 |
| 5.1. ADULTERANTES DE LA COCAÍNA | 56 |
| 5.1.1. LEVAMISOL | 56 |
| 5.1.2. ANESTÉSICOS LOCALES..... | 84 |
| 5.1.3. FENACETINA | 85 |
| 5.1.4. CAFÉÍNA..... | 87 |
| 5.1.5. OTROS ADULTERANTES DE LA COCAÍNA..... | 87 |
| 5.2. ADULTERACION DE DROGAS DE SINTESIS Y NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS | 90 |
| 5.2.1. PMA y PMMA | 92 |
| 5.2.2. CATINONAS SINTÉTICAS | 94 |
| 5.2.3. PIPERAZINAS..... | 94 |

| | |
|--|-----|
| 5.2.4. OTROS..... | 94 |
| 5.3. ADULTERACION DE OPIO, OPIACEOS Y OPIOIDES..... | 107 |
| 5.3.1. Adulteración del opio y efectos sobre la salud | 107 |
| 5.3.2. Adulterantes de la heroína y efectos sobre la salud | 108 |
| 5.3.3. Los casos de DESOMORFINA o “KROKODIL” | 122 |
| 5.4. ADULTERACIÓN DE CANNABIS Y DERIVADOS | 123 |
| 5.5. ADULTERACION DEL LSD | 125 |
| 5.6. ADULTERACIÓN DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS | 125 |
| 5.6.1. METANOL | 126 |
| 6. DESAFIOS Y PERSPECTIVAS..... | 131 |
| 7. REFERENCIAS..... | 134 |

1. INTRODUCCIÓN

Entre las amenazas y problemas emergentes en relación al consumo y tráfico de drogas, se encuentran los procesos de adulteración de las drogas clásicas y de una variedad de sustancias químicas englobadas en el término de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP) (Busardò et al., 2016). Diversos países han avanzado en procesos de caracterización química de las drogas, lo que ha permitido identificar numerosos adulterantes. Desde inicios de este siglo la puesta en funcionamiento de sistemas de alerta temprana en diferentes regiones así como el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio ha permitido el análisis de NSP y de su composición química (Van der Biest & Walckiers, 2004). Sin embargo resulta necesario avanzar en el conocimiento sobre efectos de los adulterantes en la salud de los consumidores de drogas y de su implicancia en la morbilidad y mortalidad por consumo de drogas.

Entre los usuarios de drogas, la pureza es sinónimo de calidad. Sin embargo los usuarios consumen drogas que generalmente no contienen exclusivamente el o los principios activos por el cual se consumen. El grado de pureza y por lo tanto la composición de una droga ilícita varía de acuerdo al lugar donde se obtiene, de una semana a otra, e incluso de un día a otro.

Pueden encontrarse numerosas sustancias diferentes a la droga psicoactiva, a través de diferentes mecanismos (Cole et al., 2010). Dichas sustancias comúnmente son llamadas **adulterantes (Figura 1)**.

En sentido estricto, la palabra adulterante hace referencia a sustancias farmacológicamente activas con propiedades similares a la droga, que son agregadas para compensar la potencia perdida en la dilución. Sin embargo, este artículo analiza un espectro de sustancias que se encuentran en las drogas de uso frecuente, incluyendo:

Contaminantes químicos: sustancias que habitualmente forman parte del proceso de síntesis, elaboración y procesamiento de la droga. En general se trata de solventes, ácidos o bases, alcaloides derivados de una planta, o compuestos de síntesis.

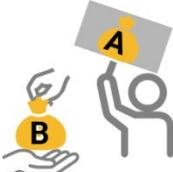
Contaminantes microbiológicos: bacterias y hongos pueden crecer en la droga durante su síntesis, almacenamiento y manejo (Cole et al., 2010).

Diluyentes: un compuesto inerte o diferente estructuralmente es añadido a la droga para incrementar su volumen y reducir el principio activo del producto. En general son sustancias con similares características a la droga, tales como el color, consistencia, sabor (v.g. azúcares, talco, manitol).

Sustitutos: estas sustancias están presentes en vez de la droga que se pretende utilizar. Son sustancias farmacológicamente activas y suelen generar algunos de los mismos efectos que la droga que está siendo sustituida.

En algunos casos el adulterante favorece la forma de administración de la droga, tal es el caso de la cafeína o procaína que pueden vaporizar la heroína a temperaturas más bajas y así ser más fácilmente fumada (Cole et al., 2011).

Figura 1: sustancias que pueden ser encontradas en las drogas

| Contaminante químico | Contaminante biológico | Sustituto | Droga original (☼) | |
|---|---|---|--|---|
| | | | Diluyente (☆) | Adulterante (⊖) |
|  |  |  |  |  |

Algunos autores clasifican a los adulterantes en cortes inactivos para referirse a los diluyentes y cortes activos para referirse a los adulterantes propiamente dichos. La mayoría de los diluyentes carecen de toxicidad aguda, si bien pueden estar involucrados en la patogénesis de algunas enfermedades relacionadas al consumo crónico (Wurcel et al., 2015). Por ejemplo, la presencia de granulomas por cuerpo extraño a nivel pulmonar como consecuencia del efecto tóxico local de adulterantes "inactivos" se ha reportado como complicación de drogas por vía intravenosa (Dettmeyer et al., 2010).

Varios autores incluyen a la dilución y sustitución en el término adulteración, si bien son conceptos diferentes como fue expuesto precedentemente (Neves & Nunes, 2008).

En la última década han surgido particularmente en países de Europa de Este nuevas sustancias sintetizadas a partir de fabricación artesanal, utilizando productos de uso industrial, en condiciones de extremo riesgo toxicológico (por los productos y las dosis utilizadas) y microbiológico (Chintalova-Dallaset al., 2009; Hearne et al., 2016).

Los efectos de las drogas dependen de las propias sustancias consumidas y de la vías de consumo utilizadas, así como del individuo y su entorno. Desde el punto de vista toxicológico la complejidad subyace en que los efectos buscados y aquellos no deseados no solo dependen de un principio activo, sino de una mezcla o variedad de sustancias que pueden incidir en el trastorno adictivo así como en agravar la toxicidad aguda y crónica del compuesto original.

2. OBJETIVOS DE ESTE ESTUDIO

2.1. Objetivo general:

- Reconocer los principales adulterantes de las drogas de mayor prevalencia y mayor impacto toxicológico.
- Disponer de información actualizada sobre los estudios realizados en relación a los efectos neurobiológicos y tóxicos de los adulterantes, así como al daño físico y/o psíquico que provocan.

2.2. Objetivos específicos:

- Diferenciar en la literatura existente, los daños asociados al consumo de adulterantes y de adulterantes combinados con las drogas principales de consumo.
- Hacer una revisión sobre información de muertes asociadas al consumo de adulterantes.
- Identificar vacíos de conocimiento en relación a este tema.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos publicados en revistas científicas arbitradas entre el 1 de enero de 2000 y 1 de junio de 2018, siguiendo las pautas establecidas en la declaración PRISMA del año 2009 (Moher et al., 2009), en función de los objetivos generales planteados en este estudio. Dicha revisión incluyó el análisis de bases de datos tales como PubMed-Medline, Cochrane Library, BVS Biblioteca Virtual en Salud (que incluye LILACS, SciELO, IBECS), Science Direct,

Springer, Scopus. Se utilizaron combinaciones de términos en idioma inglés y español, siguiendo los “Encabezados de Temas Médicos” (MeSH por su sigla en inglés):

- “adulterantes + drogas de abuso”, “cortes + drogas de abuso”, “alcohol + adulteraciones”, y combinaciones con “sobredosis”, “intoxicación aguda”, “toxicidad”, “muerte”, “cocaína”, “opioides”, “opiáceos”, “heroína”, “fentanilo”, “marihuana”, “cannabis”, “cannabinoides”, “anfetaminas”, “MDMA”, “éxtasis”, “LSD”, “feniletilaminas”, “nuevas sustancias psicoactivas”, “levamisol”, “fenacetina”, “metanol”.

Criterios de inclusión:

- estudios analíticos y de revisión que confirmen la presencia de adulterantes en muestras analizadas.
- estudios preclínicos y reportes de casos clínicos que evidencien una asociación entre la presencia del o de los adulterantes y un efecto tóxico y/o daño para la salud.

La presencia de los adulterantes debió ser confirmada en forma analítica en la/s sustancias consumidas y/o en fluidos/tejidos biológicos de los casos analizados, o el efecto tóxico reportado se asocia fuertemente desde el punto de vista clínico-epidemiológico con el o los adulterantes involucrados.

Por otra parte se realizó una revisión descriptiva utilizando los mismos términos y sus combinaciones, así como los criterios de inclusión mencionados, en fuentes de información tanto en formato electrónico como impreso, con el fin de incluir estudios considerados relevantes que no hayan sido incluidos en la revisión sistemática de las bases de datos previamente mencionadas:

- artículos en revistas arbitradas que no han sido reconocidos por la estrategia de búsqueda utilizada en la revisión sistemática pero que pueden ser relevantes para este estudio (v.g. reportes de casos).
- artículos de libros, suplementos, monografías, artículos en revistas no arbitradas, informes técnicos u otras bases de datos en las áreas: preclínica, analítica, clínica, forense.
- información de cursos, seminarios y congresos relacionados a la temática (resúmenes, relatorías, presentaciones).

- información de instituciones y sociedades académicas, así como organizaciones gubernamentales y no gubernamentales.

3.1. Revisión sistemática

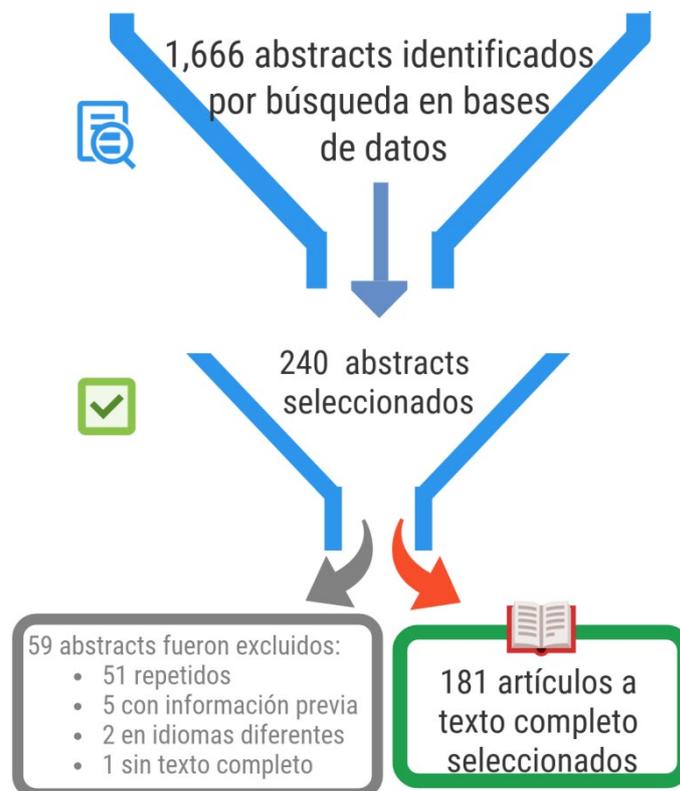
En la revisión sistemática se identificaron 1666 abstracts o resúmenes en las bases de datos mencionadas, de los cuales 240 fueron seleccionados.

De estos, fueron excluidos:

- 51 abstracts por estar repetidos.
- 5 abstracts por incluir información previa al año 2000.
- 2 abstracts publicados en texto completo en un idioma diferente al inglés y/o español.
- 1 abstract publicado sin texto completo.

Por lo tanto finalmente 181 abstracts publicados a texto completo fueron seleccionados para la revisión (**figura 2**).

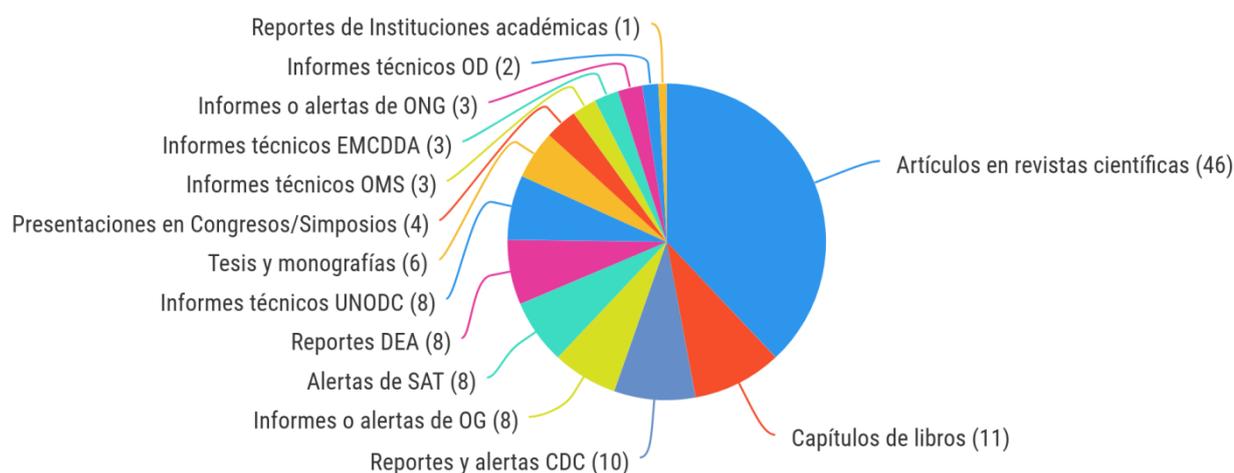
Figura 2: Algoritmo de selección de trabajos publicados en la revisión sistemática



3.2. Revisión descriptiva

Siguiendo los objetivos planteados anteriormente, en la **Figura 3** se describen las fuentes de información que surgen de la revisión descriptiva.

Figura 3: Fuentes de información en la revisión descriptiva



Nota: se muestran los números absolutos de cada fuente.

OG=Organizaciones gubernamentales; ONG=Organizaciones no gubernamentales; SAT=sistemas de alerta temprana; OD=Observatorios de Drogas; CDC=Centers for Disease Control and Prevention (por su sigla en inglés); DEA=Drug Enforcement Administration (por su sigla en inglés); EMCDDA=European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (por su sigla en inglés) UNODC=United Nations Office on Drugs and Crime (por su sigla en inglés); OMS=Organización Mundial de la Salud.

En relación a las adulteraciones de cocaína en Brasil se utilizaron también como fuentes de información para los reportes de caso o serie de casos clínicos y/o forenses:

- Portal Periódicos Capes (www.periodicos.capes.gov.br/) usando como descriptores las palabras clave: "caffeine, Brazil", "levamisole, Brazil", "phenacetin, Brazil", "lidocaine, Brazil", "hydroxyzine, Brazil", "procaine, Brazil"
- Portal de tesis de la Universidad de São Paulo (www.teses.usp.br/) con las palabras clave "cocaína, amostra".

4. ADULTERANTES ENCONTRADOS EN LAS SUSTANCIAS ANALIZADAS

4.1. Cocaína y sus derivados (clorhidrato, cocaínas fumables)

El alcaloide “cocaína” proviene de las hojas de un arbusto de la Familia *Erythroxylaceae*. A partir de un proceso de elaboración en varias etapas se obtienen los derivados que difieren en sus propiedades físico-químicas, así como en su grado de pureza, lo que condiciona la vía de consumo y el inicio de los efectos:

Pasta base de cocaína (PBC) es producto intermediario en la producción de clorhidrato de cocaína. Se trata de un polvo blanco amarillento o amarronado, de consistencia pastosa. La PBC es una sustancia alcalina, liposoluble. Su punto de volatilización bajo y su característica de ser una base le confiere la propiedad de ser fumada. Contiene el alcaloide cocaína en un porcentaje variable, otros alcaloides de la hoja de coca, contaminantes e impurezas derivadas del proceso de elaboración y adulterantes. En Argentina se la llama “pasta base” o “paco”, también “pasta base” en Chile y Uruguay. En Paraguay se la llama “chespi” o “crack”. En Brasil, dependiendo del grado de adulteración de la PBC, recibe las denominaciones de “merla” (con alto porcentaje de solventes y ácidos de batería), u “oxi” (desechos de la pasta base con gasolina, kerosene y cal). También existe una cocaína base “refinada” (Zacca et al., 2014; Raverta et al., 2016).

Clorhidrato de cocaína se obtiene a partir de la pasta básica tratada con ácido clorhídrico y posterior extracción con acetona y etanol. Se trata de un polvo blanco, cristalino, de sabor amargo, que se consume por vía inhalatoria o esnifada. El porcentaje de cocaína varía entre un 15 a 75 %. Es una forma de cocaína ácida, lo que le confiere la propiedad de ser soluble en agua, y por lo tanto de ser consumida también por vía intravenosa.

Cocaína base o crack se obtiene añadiendo amoníaco a una solución acuosa de clorhidrato de cocaína en presencia de bicarbonato de sodio para alcalinizarla; se calienta a 98 ° C, lo que hace que la base libre precipite en forma de pasta, la cual al secarse adquiere el aspecto de porcelana que se tritura en escamas gruesas.

Tanto la PBC como el crack son cocaínas fumables cuya composición varía de acuerdo al contexto epidemiológico local, regional y mundial.

Base libre o free base resulta de la liberación del alcaloide cocaína del clorhidrato por medio de una base como bicarbonato junto a solventes como amoníaco y éter, a altas temperaturas (800 °C), por lo cual su consumo es muy poco frecuente.

Se han reportado adulteraciones en muestras de todos los derivados de la hoja de coca referidos anteriormente (Castaño, 2003; Pascale, 2005; Pascale, Negrin, Laborde, 2010; UNODC, 2012).

4.1.1. Presencia de adulterantes en América del Sur

4.1.1.1. Estudios de análisis de muestras incautadas en Brasil

De acuerdo con las informaciones ya registradas en el documento organizado por la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), las cocaínas fumables en Brasil, aunque sean llamadas crack y menos frecuentemente merla u oxy, presentan características de la pasta de coca o pasta base (Raverta et al., 2016). Sea cual sea su composición o forma de obtención, en Brasil se ha convenido en todos los medios (v.g. académico, servicios de salud, medios de comunicación) utilizar la palabra *crack* para cocaína fumable. Estos análisis para la diferenciación de las varias formas de cocaína fumable son realizados únicamente en los laboratorios de la Policía Federal. En los Estados, cuando se realizan estos análisis, se ejecutan para fines académicos, no formando parte de la rutina de laboratorio.

Los criterios utilizados por la Policía Federal brasileña son los mismos establecidos por la DEA (*Drug Enforcement Administration*, por su sigla en inglés) en EEUU. Las muestras que contienen menos del 2% del total de cinamoilcocaína con relación al contenido de la cocaína son clasificadas como "altamente oxidadas"; entre 2% y 6% son clasificadas como "moderadamente oxidadas"; más del 6% son clasificadas como "no oxidadas". Las muestras no oxidadas son consideradas como "pasta de coca" o "pasta base", mientras que las muestras alta y moderadamente oxidadas son clasificadas como "cocaína base". Las piedras fundidas no friables de coca que contienen cantidades significativas de carbonatos son clasificadas como crack. En Brasil central existe también la merla, que se trata de la cocaína en la forma de base libre mezclada con agua (hasta 70%) y sales de sodio (como por ejemplo, sulfato, carbonato, bicarbonato, entre otros).

En la **Tabla 1** se describen los estudios de análisis de muestras de cocaína incautadas en Brasil en el período estudiado.

Tabla 1: Adulterantes encontrados en incautaciones de crack/cocaína¹ “in natura“†

| Estudios | País/es | Año | Estado/os (Ciudad/es)* | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada ** | Grado de pureza (%) *** | Adulterantes encontrados **** |
|---------------------------|---------|------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Mídio et al, 2000 | Brasil | 1996 | SP (São Paulo) | Clorhidrato de cocaína | 233 | HPTLC TLC GC/FID GC/MS | 1-96,4 | Lid, Pro |
| Bernardo et al., 2003 | Brasil | 2001 | MG (Alfenas y Varginha) | Cocaína (forma no determinada) | 209 | Scott Test TLC GC/FID | 4,3-87,1 | Caf, Lid, Pri |
| Carvalho & Mídio, 2003 | Brasil | 1997 | SP (São Paulo) | Clorhidrato de cocaína | 389 | CCD GC/FID GC/MS | 0-72,5 | Caf, Lid, Pro |
| | | | | | | | | |

¹ Para efecto de este levantamiento, el término *crack* se refiere a las diversas formas de cocaína fumables, designación normalmente utilizada en Brasil. En los artículos donde exista la diferenciación de la forma analizada, será realizada la observación. La frase "no determinada" fue utilizada cuando no fue posible determinar la forma y está aquí referida como "Cocaína (forma no determinada)".

| Estudios | País/es | Año | Estado/os (Ciudad/es)* | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada ** | Grado de pureza (%) *** | Adulterantes encontrados **** |
|---|----------------|--------------------------------|-----------------------------------|--|--|---------------------------------|--|--|
| Chasin et al., 2003 | Brasil | 2000 | SP (São Paulo) | Crack, clorhidrato de cocaína | 121 | GC/FID | 50 | Caf, Lid |
| da Silva Junior et al., 2012 | Brasil | 2009– 2011 | AC | Crack, cocaína <i>Oxi</i> ² cocaína | 43 | IR GC/FID HS/GC/MS | 50–85 (Promedio 73) | Fen |
| Costa et al., 2013 | Brasil | 2011– 2012 | SP (São Paulo) | Crack, pasta base, cocaína base, clorhidrato de cocaína | 221 | GC/FID | – | Ami, Ben, Caf, Lid, Fen, Proc |
| Magalhães, 2013 | Brasil | Julio 2008– Mayo 2010 | AM MG | Cocaína (forma no determinada) | 31 | GC/MS | AM: 15,4–97,8 MG: | N/C(AM) Ben, Caf, Lid |

² El término *Oxi* se refiere a la forma que presenta óxido de calcio y queroseno (o gasolina) en lugar de carbonato o bicarbonato, normalmente presente en la forma denominada *crack*.

| Estudios | País/es | Año | Estado/os (Ciudad/es)* | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada ** | Grado de pureza (%) *** | Adulterantes encontrados **** |
|---------------------------------------|----------------|---------------|--------------------------------------|--|--|---------------------------------|--|--|
| | | | | | | | 6,4-75,3 | |
| Neves, 2013 | Brasil | 2011– 2012 | RO (Porto Velho) | Crack, pasta base, clorhidrato de cocaína, merla | 116 | GC/MS | 41–80 | Ami, Lid |
| Botelho et al., 2014 | Brasil | 2009– 2012 | AC, AM, DF, MT, MS, PR, RO, SP | Crack, pasta base, clorhidrato de cocaína | 210 | GC/FID | 71 | Ben, Caf, Dil, Hid, Lev, Lid, Fen |
| Fukushima et al., 2014 | Brasil | 2008– 2009 | SP (São Paulo) | Crack | 404 | TLC GC/FID | 71,3 | Ben, Caf, Lid, Proc |
| Fiorani, 2014 | Brasil | 2007– 2012 | PR | Crack (o pasta no diferenciada), clorhidrato de cocaína | 115 | HPLC/DAD | 0–90 | Caf, Dil, Fen |

| Estudios | País/es | Año | Estado/os (Ciudad/es)* | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada ** | Grado de pureza (%) *** | Adulterantes encontrados **** |
|----------------------------------|----------------|---------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|
| Zacca et al., 2014 | Brasil | | AC, AM, MS, RO, SP (São Paulo) | Crack/ cocaína | 267 | GC/FID | 69–74 | Ben, Caf, Dil, Lid, Fen |
| Grobério et al., 2015 | Brasil | 2009– 2013 | AC, AM, DF, PR, MT, MS, SP | Crack, clorhidrato de cocaína | 1085 | ATR/FT/IR GC/FID | 24,2–99,9 | Ace, Ami, Ben, Caf, Dil, Hid, Fen, Lid, Lev, Pro |
| Lapachinske, 2015 | Brasil | 2011 | SP (São Paulo) | Cocaína (forma no determinada) | 54 | Prueba de Scott GC/MS GC/NPD | 16,5–91,4 | Caf, Fen, Lev, Lid, 4- dimetilaminoantipirina |
| Marcelo et al., 2015 | Brasil | 2011– 2012 | RS | Crack, clorhidrato de cocaína | 513 | FT/IR | – | Caf, Lid, Fen |
| Penido et al., 2015 | Brasil | N/C | AM | Crack, clorhidrato de | N/C | Raman FT/IR/ATR | – | Lid, Caf, Ben |

| Estudios | País/es | Año | Estado/os (Ciudad/es)* | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada ** | Grado de pureza (%) *** | Adulterantes encontrados **** |
|------------------------------|---------|-----------|---|--|-------------------------------|----------------------|-------------------------|--|
| | | | | cocaína y pasta | | | | |
| De Souza et al., 2016 | Brasil | 2008–2012 | ES | Cocaína (forma no determinada) | 512 | GC/MS | – | Caf, Fen, Caf |
| Maldaner et al., 2015 | Brasil | 2010–2013 | DF | Crack, clorhidrato de cocaína | 159 | GC/FID | 5,5–99,9 | Ami, Caf, Ben, Dil, Lev, Lid, Fen |
| Maldaner et al., 2016 | Brasil | 2011–2014 | BA(Salvador), DF, GO (Goiânia), MT (Primavera do Leste), SP (São Paulo) | Crack, Clorhidrato de cocaína, cocaína base y forma no determinada | 642 | GC/FID | 44–66 (promedio 49,8) | Ami, Ben, Caf, Lev, Lid, Fen, Pro |
| Ferreira, 2018 | Brasil | 2014–2015 | SP (Araçatuba y región) | Cocaína (forma no determinada) | 92 | GC/MS | – | Ami, Ben, Caf, Car, Ket, Lev, Lid, Met, Fen, Ben |

* AC=Acre, AM=Amazonas, BA=Bahia, DF=Distrito Federal, ES=Espírito Santo, GO=Goiás, MG=Minas Gerais, MS=Mato Grosso do Sul, MT=Mato Grosso, PR=Paraná, RO=Rondônia, RS=Rio Grande do Sul, SP=São Paulo

** CCD=cromatografía en capa delgada; HPTLC=cromatografía de capa fina de alta resolución; TLC=cromatografía de capa fina; GC/FID=cromatografía gaseosa acoplada a detector de ionización de llama; GC/MS=cromatografía gaseosa acoplada a detector de espectrometría de masas; HPLC/DAD=cromatografía líquida de alta presión con detección de arreglo de diodos; IR=espectroscopia infrarroja; HS=técnica de espacio de cabeza; ATR/FT/IR=espectrómetro de IR con transformada de Fourier con cristal de reflexión total atenuada; GC/NPD=cromatografía gaseosa acoplada a detector de nitrógeno fósforo.

*** Concentración promedio o límite de los hallazgos.

**** Ace=acetaminofén (paracetamol), Ami=aminopirina, Ben=benzocaína, Caf=cafeína, Car=carisoprodol, Dil=diltiazem, Ket=ketamina, Hid=hidroxicina, Lid=lidocaína, Lev=levamisol, MDMA= 3,4-metilenodioximetanfetamina o 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-metilpro-pan-2-amine, Met=metotrimepramina, Fen=fenacetina, Pri=prilocaina, Pro=procaína.

†Uno o más adulterantes pueden estar presentes en cada muestra.

Mídio et al. (2000) analizaron muestras positivas para cocaína o adulterantes haciendo *screening* por TLC o HPTLC fueron analizadas por GC/FID, y las muestras que presentaron adulterantes fueron confirmadas por GC/MS. Los adulterantes encontrados fueron lidocaína en 3,41% de las muestras y procaína con una frecuencia de 0,9%. Los niveles de cocaína en las muestras fueron variables, 3,44% de las muestras presentaron cocaína con contenido que varía de 0 a 1%; 76,82% de las muestras presentaron contenido de cocaína mayor que 1% y menor que 30%, 9,01% de las muestras presentaron cocaína con contenido mayor de 30% y menor que 50%, 6,87% de las muestras presentaron cocaína con contenido mayor que 50% y menor que 80% y 3,86% de las muestras presentaron cocaína con contenido mayor que 80% hasta el máximo de 96,42%.

En el estudio de Bernardo et al. (2003), no se realizaron pruebas iniciales para diferenciación de cocaína en la forma de clorhidrato y en la forma base, por ese motivo la tabla considera las muestras como "cocaína". En el trabajo fue detectada la cocaína en 80,9% de las muestras analizadas, sin embargo, existen muestras comercializadas como cocaína que no presentan este compuesto. La cafeína fue encontrada en 50,2% de las muestras, el contenido varía de 2,8 a 63,3%, la lidocaína presentó frecuencia de 65% y contenido variable de 0,5 a 92%, por último, la prilocaína fue el adulterante de menor prevalencia, detectado en 11% de las muestras con contenido de 1,2 a 20,7%. Además de los análisis de adulterantes, también fueron realizadas pruebas cualitativas y CCD para constatación de presencia de diluyentes, los cuales revelaron que carbonatos y bicarbonatos fueron encontrados en 41,2% de las muestras, talco en 51,2% y azúcares en 9,6%.

Carvalho et al. detectaron los adulterantes lidocaína y procaína en 19 muestras en concentraciones que variaron de 1 a 60,2% del total. La cafeína fue encontrada en solo dos muestras. Además de la búsqueda de adulterantes, el trabajo también constató la presencia de diluyentes a través de spot tests y de CCD, que revelaron los siguientes compuestos: carbonatos y bicarbonatos en frecuencia de 19,3%, silicatos en 13,9%, azúcares (glucosa, lactosa y sacarosa) en 9,6%, almidón en 5,6%, boratos en 3,1% y sulfatos en 2,8% de las muestras (Carvalho & Mídio, 2003).

En el estudio de Chasin et al., la lidocaína apareció como adulterante de cocaína en 91% de los casos analizados, mientras que cafeína en 64%. El contenido promedio de

lidocaína en las muestras fue de 27,2% y el contenido de cafeína no fue determinado. Este estudio pretendió utilizar los datos de análisis en material incautado para establecer un paralelo con los hallazgos en las matrices biológicas también analizadas (Chasin et al., 2003).

Da Silva Junior et al. (2012) reportaron la fenacetina como único adulterante, en niveles que variaron entre 0,4 y 10% en cinco muestras incautadas por la Policía Federal de Acre y en siete muestras incautadas por la Policía del Estado de Acre.

En el estudio de Costa et al. (2013), el principal fármaco cuantificado fue fenacetina, encontrada en 126 de las muestras con contenido promedio de 8,3%. Otros adulterantes identificados fueron (número/contenido medio): lidocaína (15/2,3%), cafeína (9/3,4%), benzocaína (5/3,3%) y procaína (2/0,5%). No fueron observadas muestras con contenido de levamisol, hidroxicina y diltiazem. Análisis cualitativos determinaron que, en 51 muestras además de fenacetina fue detectada la presencia de aminopirina.

Magalhães et al. (2013) realizaron análisis por GC/MS que no detectaron los adulterantes buscados en las muestras incautadas en el Amazonas, aunque el contenido de cocaína en estas muestras varió de 15,4 a 97,8%. En las muestras incautadas en Minas Gerais, la cafeína fue el adulterante más común, encontrada en 76% de las muestras con contenido que varía de 0,55 a 64,53%, seguida de lidocaína presente en 66,7% con contenido de 1,63 a 57,67% y de benzocaína que fue detectada en apenas una muestra de Minas Gerais con contenido de 8,48%. La pureza de la cocaína en las muestras de este estado varió de 6,4 a 75,3%.

Neves (2013) reportó que de 116 muestras analizadas, 13,8% contenían aminopirina y solo 0,86% presentaron lidocaína. Los diluyentes más encontrados fueron sodio (97,5%), bicarbonato/carbonato (53,3%), sulfato (21,6%), magnesio (10%) y borato (11,7%).

En el estudio de Botelho et al. (2014) la fenacetina fue el adulterante más frecuentemente hallado (30% del total de las muestras) y fue identificada en las incautaciones de todos los Estados. Levamisol (18%), cafeína (6%) y lidocaína (4%) también fueron identificados. Benzocaína, diltiazem e hidroxicina fueron identificados, respectivamente en apenas 2 muestras del total analizado.

Fukushima et al. (2014) observaron que los adulterantes identificados en San Pablo fueron (número/contenido promedio): lidocaína (25/0,7%), benzocaína (19/0,6%), cafeína (22/0,4%) y procaína (9/0,02%). El número absoluto de las muestras citadas que contenían adulterantes correspondían, respectivamente, a 9,16% lidocaína, benzocaína y cafeína y 14,57% contenían otros adulterantes totalizando 23,73%.

El estudio de Fiorani et al. (2014) evidenció que la cafeína fue el adulterante más frecuente detectado en 37,4% de las muestras, diltiazem fue encontrado en apenas una muestra y fenacetina en cinco muestras. El estudio también investigó productos de degradación, encontrando benzoilecgonina en 81 muestras y ácido benzoico en 4. El trabajo encontró diferencias en el contenido de cocaína, siendo que 13% de las muestras no demostraron niveles detectables de la droga y 45,2% demostraron contenido entre 80 y 97% de cocaína.

Zacca et al. (2014) reportaron que la fenacetina fue el adulterante encontrado con mayor frecuencia y varió de 2 a 14% en muestras del Amazonas. Dos muestras, de Amazonas y Mato Grosso do Sul, presentaron cafeína con contenido de 2% y 12%, respectivamente. Una de las muestras del Amazonas presentó contenido de 3% de diltiazem.

En el estudio de Grobério et al. (2014), los autores diferenciaron los adulterantes encontrados en crack y en clorhidrato de cocaína, de forma que en crack fueron encontrados: benzocaína con una frecuencia de 6,3% de las muestras, también acetaminofén o paracetamol (1,2%), fenacetina (41,1%), cafeína (1,7%), lidocaína (3,4%), aminopirina (13,6%), levamisol (1%), hidroxicina (3,2%), diltiazem (0,3%). En las muestras de cocaína clorhidrato, fueron encontrados fenacetina en 2,4% de las muestras, así como cafeína (2,4%), lidocaína (3,3%), aminopirina (1,8%), levamisol (7,9%), procaína (0,5%) y diltiazem (8%).

El estudio de Lapachinske et al. (2015) analizó muestras incautadas en el Aeropuerto Internacional de São Paulo y fue importante en demostrar que diferente de lo esperado y de lo reportado en la literatura, la cocaína destinada al tráfico internacional no presentó elevado nivel de pureza, y estaba en su mayoría adulterada (70,4%). Los adulterantes detectados fueron levamisol con frecuencia de 55,6% de las muestras y contenido que varía de 0,7% a 23%, lidocaína con frecuencia de 14,8% y contenido de 0,6 a 30,6%, cafeína con frecuencia de 9,2% y contenido de 2,4 a 16,1%, fenacetina con frecuencia

de 9,2% y contenido de 5,6 a 12,1% y 4-dimetilaminoantipirina con frecuencia de 1,8% y contenido de 1,2%.

Marcelo et al. (2015) analizaron 313 incautaciones de cocaína (277 referentes a cocaína clorhidrato y 36 a crack) del Estado de Rio Grande do Sul, fueron analizadas por espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FT/IR) en la región de “impresión digital” (1800 - 650 cm^{-1}) para detección de posibles adulterantes. Fue aplicada quimiometría para identificar similitud entre los estándares de mezcla de adulterantes con cocaína y discriminar la presentación de la cocaína, sal o base. Fueron realizadas 15 combinaciones de mezclas de estándares de cocaína (sal y base), fenacetina, lidocaína y cafeína, según diferentes concentraciones preestablecidas y los espectros estándar cualitativos de estas mezclas fueron obtenidos. De acuerdo con los perfiles de previsión cualitativa, las muestras de cocaína clorhidrato eran mayoritariamente adulteradas con cafeína y lidocaína, mientras que el crack fue adulterado únicamente con fenacetina.

El estudio de Penido et al. (2015) propuso una comparación entre las técnicas Raman y FT/IR como métodos para identificar la cocaína y los posibles adulterantes adicionados, así como los productos de degradación en muestras incautadas por la policía. Espectros Raman y espectros FT/IR/ATR fueron obtenidos de todas las muestras y también de algunas sustancias comúnmente usadas como adulterantes (cafeína, lidocaína, benzocaína, así como los diluyentes, sulfato de aluminio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trisilicato de magnesio y amido). Como resultado se tuvo que la cocaína base en la forma de polvo, clorhidrato de cocaína en polvo y piedra de crack revelaron diferencias en sus estructuras químicas, pudiendo ser distinguidos por ambas metodologías, espectroscopia Raman y FT/IR. La mayoría de las muestras presentaron picos característicos de productos de degradación, como benzoilecgonina y ácido benzoico y algunos presentaron evidencias de adulteración con sulfato de aluminio y carbonato de sodio. La espectroscopia Raman se mostró mejor que FT/IR para identificación de ácido benzoico y de adulterantes inorgánicos en la cocaína.

Maldaner realizó con diferentes colaboradores dos estudios en los años 2015 y 2016 respectivamente. En el primero, las muestras de clorhidrato de cocaína revelaron los siguientes adulterantes con las siguientes frecuencias y contenido: 5% de las muestras presentaron benzocaína con contenido promedio de 0,6%; 26% presentaron fenacetina con contenido promedio de 24%; 11% presentaron lidocaína con contenido promedio de

9,7%; 12% presentaron aminopirina con contenido promedio de 3,1%; 19% presentaron levamisol con contenido promedio de 6,3%; y 5% presentaron diltiazem con contenido promedio de 2,5%. Para las muestras de crack, la distribución quedó de la siguiente manera: 11% de las muestras presentaron benzocaína con contenido promedio de 0,6%; 53% presentaron fenacetina con contenido promedio de 24,6%; 11% presentaron cafeína con contenido promedio de 0,6%; 4% presentaron lidocaína con contenido promedio de 3,3%; y 25% de las muestras presentaron aminopirina con contenido promedio de 3,1% (Maldaner et al., 2015).

En el segundo estudio las formas de cocaína fumables presentaron un contenido promedio de pureza de 66%, mientras que en la forma de sal clorhidrato la pureza fue de 44,5%. En las muestras donde fue identificada adulteración, la sustancia fenacetina fue la más frecuente, presente en 53% de las mismas. La cafeína y lidocaína fueron los adulterantes más frecuentes en las muestras de clorhidrato. En algunas muestras (referidas como “n.d”), por presentar baja pureza y elevada adulteración, no fue posible determinar la forma de presentación. En estas muestras tanto la fenacetina como la cafeína y lidocaína aparecen como los adulterantes más encontrados. Los resultados también muestran una predominancia de fenacetina como el principal adulterante de la cocaína de calle, siendo encontrada en 47% de las muestras. Los adulterantes cafeína y lidocaína (19 y 13% respectivamente) tuvieron mayor incidencia que la aminopirina (8%), benzocaína (7%) y levamisol (3%), mientras que la procaína fue cuantificada en una muestra (Maldaner et al., 2016).

Las muestras analizadas por De Souza et al. (2016) fueron colectadas de 15 ciudades del Estado de Espírito Santo: Cariacica, Guarapari, Vitória, Serra, Vila Velha, Alegre, Cachoeiro de Itapemirim, Anchieta, Linhares, Colatina, Aracruz, São Mateus, Pinheiros, Conceição da Barra y Barra de São Francisco. La cocaína y sus adulterantes fueron detectados conforme el año de incautación de las muestras, de esta forma, para las muestras incautadas durante el año de 2008, los resultados fueron: cocaína (75%), cafeína (18%) y lidocaína (25%). Para las muestras incautadas durante el año de 2009, la frecuencia fue: cocaína (83%), cafeína (23%) y lidocaína (25%). Para los años de 2010 y 2011 la frecuencia fue idéntica: cocaína (98%), cafeína (15%) y lidocaína (6%). Finalmente, para el año 2012 la cocaína y sus adulterantes fueron obtenidos con la siguiente frecuencias cocaína (99%), fenacetina (13%), cafeína (12%) y lidocaína (4%). El alcance de este trabajo, además de investigar los adulterantes posiblemente existentes

en las muestras de cocaína incautadas en el estado de Espírito Santo, también fue de proponer un método de estimativa de cuantificación de las sustancias encontradas, utilizando herramientas quimiométricas (De Souza et al., 2016).

En un reciente estudio de maestría se estudiaron muestras que fueron recolectadas aleatoriamente del Instituto de Criminalística de Araçatuba, y estaban relacionadas con incautaciones realizadas en las ciudades de Araçatuba (65,34% de las muestras), Birigui (4,95%), Penápolis (4,95%), Andradina (0,99%), Guararapes (2,97%), Valparaíso (2,97%), Buritama (1,98%), Coroados (0,99%), General Salgado (0,99%), Nova Luzitânia (0,99%) y Pereira Barreto (0,99%). Este trabajo encontró los adulterantes con la siguiente frecuencia: cafeína, 68,48%; lidocaína, 47,83%; fenacetina, 45,65%; levamisol, 30,43%; carisoprodol, 2,17%; benzocaína, 1,09%; metotrimoprazina, 1,09%; aminopirina, 2,17%; y clorhidrato de ketamina, 1,09%. Además de estos adulterantes, también fueron identificados otros alcaloides de producto de degradación térmica como éster de metilecgonidina en 78,26% de las muestras, isoformas de alcaloide natural cinamoilcocaína en 9,78%, y el producto de oxidación norcocaína en 6,53% de las muestras (Ferreira, 2018).

Esta revisión en el período estudiado evidencia la presencia de adulterantes en las muestras de clorhidrato de cocaína y cocaínas fumables en Brasil, en un porcentaje variable. La cafeína y la lidocaína son los adulterantes que se ven con mayor frecuencia a lo largo de todo el período, mientras que se ha notado un incremento significativo de fenacetina en los últimos años desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo, así como en menor medida de levamisol. Si bien el grado de pureza de la cocaína también es muy variable, los estudios más recientes muestran también que el grado de pureza de las cocaínas fumables es mayor al del clorhidrato de cocaína. Otros adulterantes encontrados son benzocaína, procaína, prilocaína, acetaminofeno, aminopirina, hidroxizina y diltiazem.

4.1.1.2. Análisis efectuado en el marco del proyecto PRADICAN

En el año 2012 el Programa Anti-Drogas Ilícitas en la Comunidad Andina (PRADICAN) de la Unión Europea, permitió cuantificar y describir la composición química de 608 muestras de cocaína (393 de cocaína base y 215 de clorhidrato de cocaína), incautadas en 27 ciudades de la subregión andina Bolivia, Colombia y Perú, mediante cromatografía de gases con detector selectivo de masas (**Tabla 2**). Se

detectaron 3 adulterantes en Bolivia (fenacetina, lidocaína y manitol). Para el caso de Bolivia no pudo emplearse un detector de masas, lo cual no permitió obtener resultados de mayor cantidad de adulterantes. No se obtuvo una información detallada del análisis en dicho país (Secretaría General de la Comunidad Andina, 2013a). En las muestras estudiadas en Colombia se detectó la presencia de siete adulterantes (cafeína, fenacetina, lidocaína, aminopirina, levamisol, diltiazem e hidroxicina). De estos los más frecuentemente hallados fueron: cafeína (76,7%), fenacetina (52,8%), levamisol (21,7%) y lidocaína (15,5%) (Secretaría General de la Comunidad Andina, 2013b). En Perú se reportó la presencia de cafeína en 3 muestras, fenacetina en una muestra, lidocaína en 3 muestras y orfenadrina en una muestra, éste último, fármaco utilizado como relajante muscular y descrito como un hallazgo infrecuente como adulterante de la cocaína (Secretaría General de la Comunidad Andina, 2012).

4.1.1.3. Análisis efectuado en el marco del proyecto Cocaínas Fumables en Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay (OID-CICAD-SSM-OEA)

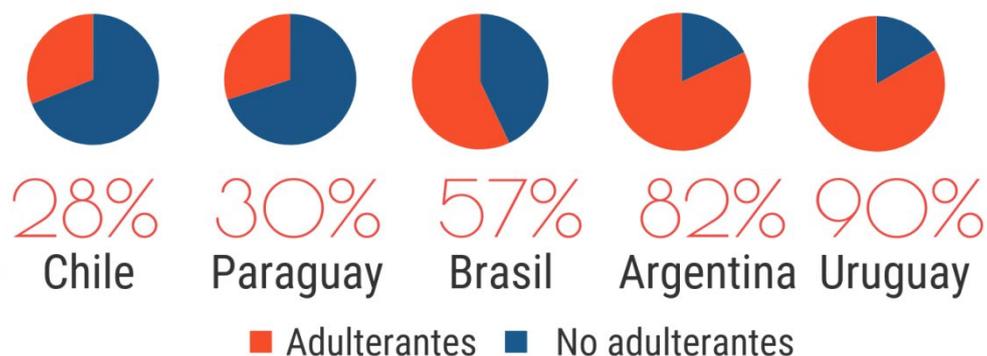
El Proyecto sobre Cocaínas Fumables en Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay, coordinado por el Observatorio Interamericano de Drogas de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas de la Secretaría de Seguridad Multidimensional de la Organización de los Estados Americanos (OID-CICAD-SSM-OEA), brinda detallada información sobre la presencia de adulterantes en muestras de cocaínas fumables de los países involucrados.

En Argentina, se procedió a incluir el análisis de 4.590 muestras que provienen de 28 pericias judiciales correspondientes a La Matanza, Lomas de Zamora y La Plata incautadas entre octubre de 2014 a febrero del año 2015 (SEDRONAR,2015). En Brasil, se incluyeron 642 muestras incautadas entre los años 2011 y 2014 en cinco Estados brasileños (Maldaner et al., 2016). En Chile se analizaron 25.175 muestras de cocaínas fumables incautadas en todo el país en el período 2009 – 2014. En Paraguay, el Proyecto incluyó 3.175 muestras de cocaína provenientes de incautaciones de todo el país en el periodo 2009 – 2014. El 56% (1.766 muestras) eran cocaínas fumables y el 44% (1.409 muestras) eran clorhidrato de cocaína. En Uruguay, se analizaron 306 muestras de cocaína fumable seleccionadas al azar provenientes de incautaciones de los años 2014 y 2015 (62 y 244 muestras, respectivamente) (Scorza, 2015).

Los principales resultados del Proyecto se detallan en la **Tabla 2**.

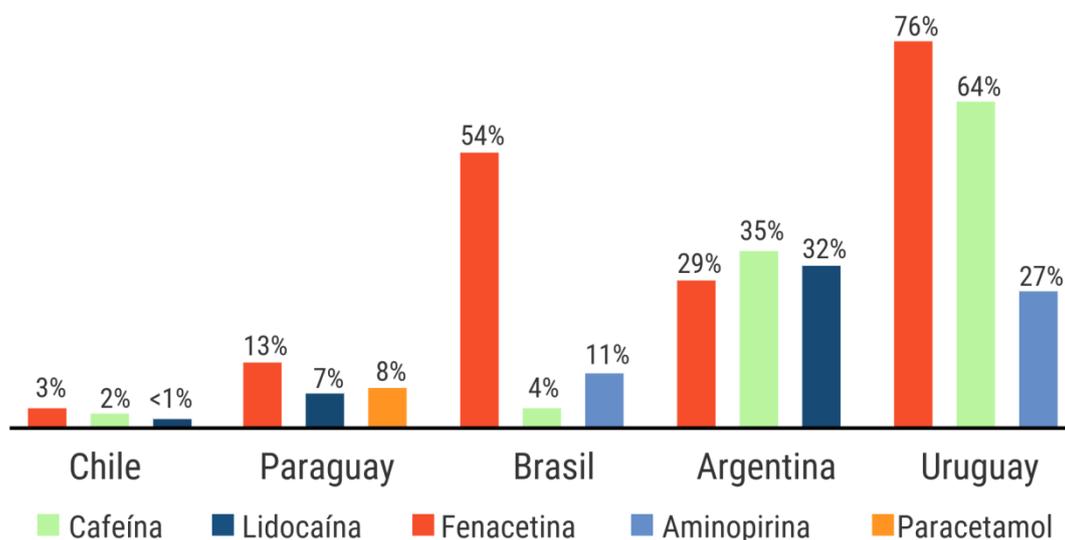
El porcentaje de muestras adulteradas es mostrado en la **Figura 4**. Los porcentajes de muestras adulteradas eran mayores en Argentina, Brasil y Uruguay que en Chile y Paraguay.

Figura 4: Porcentaje de muestras adulteradas por país



El porcentaje de muestras de cocaínas fumables adulteradas con las sustancias más comúnmente encontradas varía de acuerdo a cada país, y es mostrado en la **Figura 5**.

Figura 5: Los tres principales adulterantes encontrados en las muestras de cocaínas fumables por país



Nota: Los porcentajes refieren al % de muestras positivas para cada adulterante. Algunas muestras pueden presentar más de un adulterante.

La fenacetina se encontró en todas las muestras adulteradas, con una alta prevalencia en Brasil y Uruguay. En Chile, la presencia de adulterantes decreció en el período

estudiado. Paracetamol, cafeína, lidocaína y aminopirina están presentes al menos entre los tres adulterantes más importantes en los países analizados. Se destaca también la presencia de levamisol en un porcentaje variable de acuerdo al país, pero con una tendencia global en aumento (Duffau et al. 2015; Raverta et al., 2016).

4.1.1.4. Otros análisis efectuados en América del Sur

En Colombia un estudio describió el análisis de 65 muestras de clorhidrato de cocaína incautadas en diferentes regiones del país. Se detectaron más frecuentemente adulterantes tales como cafeína (30.77%) e hidroxicina (24.62%). También detectaron la presencia de alcaloides como norcocaína (93.85%), tropacocaína (92.31%) y benzoilecgonina (92.31%), así como 136 solventes residuales (etanol, metanol, éter, cetonas y otros hidrocarburos) en las muestras analizadas (Garzón, Parada & Florián, 2009).

Otro estudio analizó 109 muestras de pasta base de cocaína incautadas en Colombia en el primer semestre del año 2010, y encontraron una pureza promedio de 37 %. Como adulterantes se identificaron cafeína en el 57 % de las muestras y fenacetina en el 2,8 %. Otros alcaloides de coca (tropacocaína, transcinamoilcocaína, norcocaína y ecgoninametilester) también fueron reportados en este estudio (Sabogal Carmona & Urrego Novoa, 2012).

Ambos estudios se detallan en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Adulterantes encontrados en incautaciones de cocaínas fumables y clorhidrato de cocaína en América del Sur†

| Estudios | País/es | Año | Estado/os Ciudad/es Localidad/es* | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada** | Grado de pureza (%) *** | Adulterantes encontrados**** |
|---|-----------------------------|-------------------------|--|---------------------------------------|--|--------------------------------|--|---|
| Garzón et al., 2009 | Colombia | N/R | Todo el país | Clorhidrato de cocaína | 65 | GC/MS/FID HS/CG/FID | 64.58– 95.83 | Caf, Lid, Lev, Fen |
| Sabogal Carmona et al., 2012 | Colombia | Enero– junio 2010 | Todo el país | Basuco o pasta base de cocaína | 103 | GC/MS | 4–70 (Promedio: 37) | Caf, Fen |
| Proyecto PRADICAN, 2013 | Bolivia Colombia Perú | 2012 | 3 ciudades (Bolivia) | Clorhidrato de cocaína y cocaína base | 172 | FID | Promedio: 67,1 | Fen, Lid, Man |
| | | | 13 ciudades (Colombia) | Clorhidrato de cocaína y cocaína base | 373 | GC/MS/FID | Promedio: 50,9 | Caf, Fen, Lid, Lev, Ami, Hid, Dil |
| | | | 9 ciudades (Perú) | Clorhidrato de cocaína y cocaína base | 63 | GC/MS | Promedio: 51,0 | Caf, Fen, Lid, Orf |

| Estudios | País/es | Año | Estado/os Ciudad/es Localidad/es* | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada** | Grado de pureza (%) *** | Adulterantes encontrados**** |
|---|----------------|-------------------------------------|---|---|--|--------------------------------|--|--|
| Proyecto OID- CICAD-SSM- OEA, 2016 | Argentina | Octubre 2014– Febrero 2015 | La Matanza, Lomas de Zamora y La Plata | Muestras de cocaína vendidas como <i>paco</i> | 4.590 (179 lotes) | GC/MS/FID | 0,16–73,23 | Caf, Lid, Fen, Dip, Bem, Ace |
| | Brasil | 2011– 2014 | BA (Salvador), DF, GO (Goiânia), MT (Primavera do Leste), SP (São Paulo) | Crack, Clorhidrato de Cocaína, cocaína base y forma no determinada | 642 | GC/FID | 44–66 (promedio 49,8) | Ben, Fen, Caf, Lid, Ami, Lev, Pro |
| | Chile | 2009– 2014 | Todo el país, en regiones | Cocaínas fumables | 25175 | GC/FID GC/MS | 2–99 (promedio: 35,2) | Caf, Fen, Lid, Ami, Lev, Pro, Carb |
| | Paraguay | 2009– 2014 | Todo el país | Clorhidrato de Cocaína, cocaína base | 3175 | GC/FID GC/MS | 1–100 (promedio: 56,72) | Caf, Lid, Ben, Fen, Lev, Ace |

| Estudios | País/es | Año | Estado/os Ciudad/es Localidad/es* | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada** | Grado de pureza (%) *** | Adulterantes encontrados**** |
|-----------------|----------------|---------------|--|----------------|--|---|--|---|
| | Uruguay | 2014- 2015 | 17 departamentos | Cocaína base | 306 | Prueba de Scott modificada, GC/MS, HPLC/DAD | Promedio: 40 | Caf, Fen, Ami, Lid, Ben, Lev, Pro |

* BA=Bahia, DF=Distrito Federal, GO=Goiás, MG=Minas Gerais, MT=Mato Grosso, SP=San Pablo

** Por sus siglas en inglés: GC/FID=cromatografía gaseosa acoplada a detector de ionización de llama; GC-MS=cromatografía gaseosa acoplada a detector de espectrometría de masa; HPLC/DAD=cromatografía líquida de alta presión con detección de arreglo de diodos; GC/MS/FID=cromatografía gaseosa acoplada a detector de espectrometría de masa y a detector de ionización de llama; HS/CG/FID=*headspace* o Técnica de espacio de cabeza y cromatografía gaseosa acoplada a detector de ionización de llama.

*** Concentración promedio o límite de los hallazgos.

**** Ace=acetaminofén, Ami=aminopirina, Ben=benzocaína, Caf=cafeína, Carb= carbonatos, Dil= diltiazem, Hid=hidroxicina, Lid=lidocaína, Lev=levamisol, Man=manitol, Phe=fenacetina, Pro=procaína.

N/R: no reportado/a

†Uno o más adulterantes pueden estar presentes en cada muestra.

4.1.2. Estudios y análisis reportados en Europa

En el análisis de muestras de cocaína incautadas en la ciudad de Aarhus, Dinamarca, en un período de 2 años (2002-2003), Andreasen, Lindholst & Kaa (2009) encontraron adulterantes en el 87 % del total de 147 muestras. La lidocaína fue el adulterante más frecuentemente encontrado (65 %), seguido por fenacetina (42%), cafeína (24 %), y creatina (22%).

Un estudio de Brunt et al. (2009) analizó 2824 muestras de cocaína en usuarios entre 1999 y 2007, y relacionó la presencia de adulterantes con daños para la salud. Fenacetina, lidocaína, procaína, benzocaína, cafeína, hidroxicina y diltiazem fueron los más frecuentemente reportados.

Evrard, Legley & Cadet- Taïrou (2010) analizaron 343 muestras de cocaína en Francia, entre las cuales un 75 % contenían al menos un adulterante. Con mayor frecuencia se reportaron fenacetina (54%), cafeína (17%), acetaminofén (14%), diltiazem y lidocaína (11%).

Schneider & Meys (2011) analizaron 471 muestras de cocaína incautadas en Luxemburgo en el período 2005-2010. El más bajo nivel de pureza de cocaína fue reportado en el año 2009 (43.2%), mientras que el mayor en el año 2005 (54.7%). Se identificaron 14 adulterantes en diferentes muestras, siendo la fenacetina la sustancia predominante (24 % en promedio), seguido por acetaminofeno e ibuprofeno, con un promedio de 16,5 % y 10,3 % respectivamente. Los autores reportaron fluctuaciones en la presencia de adulterantes durante el período estudiado. El levamisol mostró una tendencia ascendente en dicho período.

En el estudio de Broséus et al. (2015), 6586 muestras de cocaína fueron incautadas en la región oeste de Suiza entre los años 2006 y 2014. El grado de pureza promedio descendió de 40 % a 30 %. Los adulterantes prevalentes fueron fenacetina (80%), levamisol (65%), lidocaína (47%), cafeína (39 %), diltiazem (26%) e hidroxicina (25 %).

El proyecto Trans European Drug Information (TEDI) analizó la presencia y composición de sustancias ilícitas provenientes de usuarios de drogas (cocaína, éxtasis, anfetaminas, NSP) en 6 países europeos en el período 2008-2013. En total 45 859 muestras fueron incluidas en el estudio. En relación a cocaína, la pureza en promedio

fue más baja en Austria (42 % entre 2008-2013), alcanzando un promedio de 60 % en España, Países Bajos y Suiza en el año 2013. En dicho año levamisol fue el adulterante más frecuentemente encontrado, seguido por fenacetina y cafeína. Otros adulterantes reportados en todo el período fueron lidocaína, procaína, tetracaína, hidroxicina y diltiazem (Brunt et al., 2017a).

Un estudio reciente reveló, en 88 muestras de cocaína incautadas en la zona metropolitana de Roma durante un año, la presencia de levamisol (31.8%), así como cafeína (6.8%), lidocaína (2.3%), acetaminofeno (2.3%), y fenacetina (1.1%) (Martello et al., 2017).

Bertol et al. (2018) analizaron la composición química de las drogas incautadas en Florencia, Italia, entre 2006-2016. Un 10.4 % de esas muestras correspondían a cocaína. Lidocaína, fenacetina y levamisol fueron los adulterantes más frecuentemente hallados.

En la **Tabla 3** se describen estudios relevantes de análisis de muestras de cocaína incautadas en Europa en el período estudiado.

En la actualidad, fenacetina, levamisol, cafeína, diltiazem e hidroxicina son considerados los adulterantes de cocaína más frecuentemente detectados en Europa. Como diluyentes se destacan en los estudios del período estudiado: glucosa, sacarosa, lactosa, manitol, inositol, almidón y carbonatos. Autores plantean que algunos son agregados en el país de producción de la cocaína (diltiazem, hidroxicina, levamisol), mientras que otros tales como fenacetina y lidocaína son añadidos luego de la importación a países europeos. De todas formas se han reportado incautaciones de estos 2 adulterantes con el fin de adulterar la cocaína *in situ*. La cafeína parece ser agregada antes y después del arribo a dichos países. (Broséus, Gentile & Esseiva, 2016).

Tabla 3: estudios analizados referentes a adulterantes encontrados en muestras de cocaína en Europa[†]

| Estudios | País/es | Año | Estado/os Ciudad Región | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada** | Grado de pureza (%) ** | Adulterantes encontrados *** |
|-----------------------------------|----------------|------------------------------|--|---------------------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|---|
| Brunt et al., 2009 | Países Bajos | 1999– 2007 | N/R | Cocaína en polvo no determinada | 2824 | TLC GC/NPD GC/MS | Promedio: 39– 82 | Fen, Lid, Pro, Ben, Caf, Hid, Dil, Lev, Atro |
| Andreasen et al., 2009 | Dinamarca | 2002– 2003 | Aarhus | Clorhidrato de cocaína | 147 | GC-MS HPLC-DAD | 0,3–78 (promedio: 35) | Lid, Fen, Caf, Crea, Pro, Ace, Ben, Fnz, Efe, Mir, Ket. |
| Evrard et al., 2010 | Francia | Mayo 2006– Dic 2006 | N7R | Clorhidrato de cocaína | 343 | GC/MS | Promedio: 22 | Fen, Caf, Ace, Dil, Lid Lev, Hid, AAS, Prop |
| Schneider et al., 2011 | Luxemburgo | 2005– 2010 | N/R | Clorhidrato de cocaína | 471 | GC/MS HPLC/UV/DA D. | 0,2–100 (promedio: 50,6) | Caf, Dil, Lid, Lev, Hid, Pro, Ace, Ibu, Metilefe, Dic, Ben, Efe, Atro |
| Broséus et al., 2015 | Suiza | 2006– 2014 | Región oeste de Suiza | Cocaína no determinada | 6586 | GC/MS | 1–99 (promedio: 30– | Fen, Lev, Lid, Caf, Dil, Hid, Pro, Tet, Ace, Crea, |

| Estudios | País/es | Año | Estado/os Ciudad Región | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada** | Grado de pureza (%) ** | Adulterantes encontrados *** |
|----------------------------------|---|---------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---|
| | | | | | | | 40) | Ben |
| Proyecto TEDI, 2016 | España, Suiza, Bélgica Austria, Portugal, Países Bajos | 2008– 2013 | N/R | Cocaína en polvo no determinada | N/R | LC/DAD GC/MS TLC HPLC | N/R en forma global | Lev, Fen, Caf, Lid, Pro, Tetra, Hid, Dil |
| Martello et al., 2017 | Italia | 1 año N/R | Roma | Cocaína en polvo no determinada | 88 | GC/FID GC/MS | 40–73 (promedio: 55) | Lev, Caf, Lid, Ace, Fen |
| Bertol et al., 2018 | Italia | 2006– 2016 | Florenia | Clorhidrato de cocaína | 1087 | GC/MS LC/MS/MS GC/FID | 26,7–98 | Lid, Fen, Lev |

* AAS=ácido acetilsalicílico, Ace=acetaminofén, Atro=atropina, Ben=benzocaína, Caf=cafeína, Crea=creatina, Dic=diclofenac, Ket=ketamina, Dil=diltiazem, Efe=efedrina, Hid=hidroxicina, Ibu=ibuprofeno, Lid=lidocaína, Lev=levamisol, Metilefe=metilefedrina, Mir=mirtazapina, Fen=fenacetina, Fnz=fenazona, Pro=procaína, Prop=propoxifeno, Tet= tetracaína.

** TLC=cromatografía de capa fina; GC/NPD=cromatografía gaseosa acoplada a detector de nitrógeno fósforo; GC/MS=cromatografía gaseosa acoplada a detector de espectrometría de masas; HPLC/DAD=cromatografía líquida de alta presión con detección de arreglo de diodos; HPLC/UV/DAD=cromatografía líquida de alta presión con detector ultravioleta y detección de arreglo de diodos; LC/DAD=cromatografía líquida con detección de arreglo de diodos; HPLC=cromatografía líquida de alta presión; LC/MS/MS=cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem; GC/FID=cromatografía gaseosa acoplada a detector de ionización de llama.

*** Concentración promedio (que puede estar en un rango por el período estudiado) o límite de los hallazgos.

N/R= no reportado/a.

†Uno o más adulterantes pueden estar presentes en cada muestra.

4.1.3. Análisis de incautaciones en África

Un estudio de carácter observacional retrospectivo publicado en el año 2017 analizó la composición química de 154 muestras de cocaína en polvo incautadas en Marruecos, en el período 2007-2016. La pureza varió entre 17% a 90%. Más del 80 % de las muestras se encontraban adulteradas, 60% con una sustancia y 25% con dos. Los adulterantes más frecuentemente reportados fueron levamisol (63.4%), fenacetina (29.1%), diltiazem (14.2%), cafeína (8.2%), lidocaína (5.2%) y acetaminofeno (3%). Los autores reportan que algunas sustancias como el diltiazem, de alta prevalencia en el período 2007-2008, fueron sustituidas en gran parte por el levamisol y fenacetina a partir del año 2009, coincidiendo con la tendencia mundial referida anteriormente (Stambouli & El Bouri, 2017).

4.1.4. Alertas por la presencia de fentanilo y derivados, en incautaciones de cocaína

El fentanilo es un analgésico opioide 50 veces más potente que la heroína y 100 veces más potente que la morfina. Dosis de 2 mg pueden ser letales. Entre los años 2016 y 2017 la DEA reportó la presencia de cocaína adulterada con fentanilo y sus derivados (acetil fentanilo, carfentanilo, furanilfentanilo y p-fluoroisobutiril fentanilo en unas 180 muestras en el Estado de Florida, EEUU. El carfentanilo fue el más frecuentemente encontrado, con una potencia 10000 veces mayor a la morfina (DEA, 2018a).

La DEA también reportó un incremento en las adulteraciones de cocaína con fentanilo y derivados en el Estado de Pensilvania en EEUU. Entre los años 2015 y 2017, 214 muestras de cocaína incautadas en dicho Estado contenían fentanilo; más de la mitad (n=134) fueron reportadas en el año 2017. Un 59 % del total de incautaciones cocaína/fentanilo también contenían heroína. Dicho reporte analiza que la heroína que en ocasiones es mezclada con cocaína para su venta en la calle, ha sido en gran parte sustituida por el fentanilo y sus análogos (DEA, 2018b).

4.2. Estimulantes de tipo anfetamínico y NSP

Las **drogas de síntesis** son sustancias elaboradas en laboratorios de forma clandestina, con el objetivo de producir, mediante variaciones en la estructura química, efectos similares o más potentes que aquellos de las drogas “clásicas”. Es así que existen drogas de síntesis estimulantes (tales como derivados anfetamínicos), depresoras (opiáceos de síntesis) y perturbadoras (arilciclohexilaminas como ketamina). Algunas de estas

sustancias fueron sintetizadas por la industria farmacéutica a principios del siglo XX y luego abandonadas por no reunir efectos pretendidos o considerarlos peligrosos para el ser humano. Las constantes variaciones moleculares en estas sustancias (con el fin de evadir los controles y prohibiciones de organismos internacionales) han determinado la existencia de miles de drogas de síntesis (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España, 2011). Este crecimiento en la oferta de drogas de síntesis ha llevado a una nueva denominación de las mismas: “nuevas drogas psicoactivas” (NPS) (Tabla 4). Conocidas en el mercado por términos tales como “drogas de diseño”, “drogas emergentes”, “euforizantes legales”, “hierbas euforizantes”, “sales de baño”, las NSP están siendo incorporadas en las Convenciones Internacionales para su prohibición y reconocimiento como drogas ilegales (Weaver, Hopper & Gunderson, 2015; Head, 2016; UNODC, 2018) . Estas sustancias contienen impurezas o adulterantes que en ocasiones se utilizan para abaratar su costo y/o potenciar sus efectos psicoactivos, tales como dextrometorfano, 2-aminoindano, lidocaína y cafeína (Assi et al., 2015).

Tabla 4: Nuevas drogas psicoactivas

| Tipos de NSP | Ejemplos |
|--|---|
| Feniletilaminas y derivados anfetamínicos | Metanfetamina Metilendioxfanfetaminas (MDMA - éxtasis) Metoxianfetaminas (PMA, PMMA) Catinonas sintéticas (mefedrona, metilona, MDVP, butilona) 2C-X (2C-I, 2C-B, 2C-C) DOX (DOI, DOB, DOC) 25X-NBOMe (25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe) |
| Arilciclohexilaminas | Ketamina, fenciclidina |
| Piperazinas | Benzilpiperazina (BZP) y mCPP (m-Clorofenilpiperazina) |
| Cannabinoides sintéticos | JWH-018, CP 47497, JWH-073, HU-210 (<i>Spice drugs</i>) |

MDMA=metilendioximetanfetamina; PMA=parametoxianfetamina;
PMMA=parametoximetilanfetamina; MDVP=metilendioxiptovalerona.

- El éxtasis es reconocido inicialmente como un derivado de la molécula de anfetamina, la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA). Se consume por vía oral generalmente en forma de tabletas o “pastillas”, y menos frecuentemente en forma de polvo o “cristales”. Las tabletas varían en color, forma, tamaño y concentración de la sustancia. Clásicamente se comercializan en comprimidos con diversos logotipos. El consumo de éxtasis creció en forma paralela con la cultura “underground” y las fiestas rave en Europa durante la década de 1980. Los adulterantes usados en pastillas o cristales de MDMA pueden ser variables: otras anfetaminas tales como MDA (metilenodioxianfetamina), MDEA (2,3 metilenodioxietilamfetamina), PMA (parametoxianfetamina) y PMMA (parametoximetilamfetamina), catinonas sintéticas, piperazinas, paracetamol, cafeína, efedrina, cocaína, dextrometorfano y ketamina reportándose casos letales por el consumo de tabletas o cristales adulterados (Galicia, Alonso & Nogué, 2014). Como respuesta a las adulteraciones, existen estudios que revelan altas concentraciones de MDMA en pastillas y cristales, en ausencia de adulterantes (UNODC, 2017a). En algunos estudios estas drogas fueron obtenidas por los usuarios a partir del *cryptomarket*, mercado ilícito por internet (Caudevilla et al., 2016). En las fiestas de música electrónica y otros escenarios de consumo de éxtasis se ha adoptado el término “molly” a las presentaciones de MDMA de mayor pureza. Sin embargo estudios realizados en fiestas *raves* han revelado la gran variabilidad en la concentración de MDMA de estas presentaciones supuestamente “más puras”. En un estudio realizado en EEUU en el período 2010-2015, pruebas colorimétricas evidenciaron la presencia de MDMA en solamente 60% de las 529 muestras recolectadas, sin diferencias significativas entre éxtasis y molly (Saleemi, Pennybaker, Wooldridge & Johnson, 2017).
- Las catinonas sintéticas son feniletilaminas (beta-cetoanfetaminas), conocidas como “sales de baño” o “legal highs”, bajo forma de polvo blanquecino, de uso por vía inhalada (nasal) o por ingesta, con predominio de estimulación simpática y en algunos casos serotoninérgica. Como efectos tóxicos agudos se reportan más frecuentemente agitación, confusión, midriasis, taquicardia, hipertensión arterial, hipertermia, temblores, convulsiones, rabdomiólisis e injuria renal aguda (Prosser & Nelson, 2012; Nelson, Bryant & Aks, 2014).

- Las piperazinas poseen una acción estimulante sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). A dosis más altas poseen efectos alucinógenos. La benzilpiperazina (BZP) estimula la liberación e inhibe la recaptación de serotonina, dopamina y noradrenalina, mientras que las fenilpiperazinas (m-clorofenilpiperazina o mCPP; 1-3-trifluorometilfenilpiperazina o TFMPP) poseen una acción agonista serotoninérgica predominante (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España, 2011; Arbo, Bastos & Carmo, 2012). La mezcla de BZP y TFMPP produce efectos similares a los de MDMA (Rosenbaum, Carreiro & Babu, 2012).
- Los derivados de las 2 C feniletilaminas (25C-NBOMe, 25I-NBOMe, 25B-NBOMe) se consumen por ingesta o a través de la mucosa oral, en sellos, polvo, o en forma líquida. Ocasionalmente son vendidos como LSD (sellos, cartones o *blotters*) o como adulterantes de MDMA. Poseen efecto alucinógeno (aún en dosis de microgramos) y estimulante, por estimulación simpática y serotoninérgica. La intoxicación aguda puede ocasionar confusión, agitación, alucinaciones, midriasis, taquicardia e hipertensión arterial, hipertermia, convulsiones, rabdomiólisis e injuria renal aguda (Zuba, Sekuła & Buczek, 2012; Nikolaou, Papoutsis & Dona, 2014).
- Los cannabinoides sintéticos, conocidos como “K2” o “Spice,” son drogas sintéticas que contienen compuestos análogos al tetrahidrocannabinol. Actúan sobre los receptores cannabinoides con un potente efecto agonista, pudiendo ocasionar intoxicaciones agudas caracterizadas por ansiedad, agitación, náuseas y vómitos, taquicardia e hipertensión arterial, dolor torácico y alucinaciones (Nelson, Bryant & Aks, 2014; Pourmand et al., 2018).

4.2.1. La situación en Europa

En la última década diversos estudios han revelado la pureza y presencia de adulterantes en muestras de éxtasis en países europeos.

Wood et al. (2011) evidenció una concentración de MDMA distribuida en forma bimodal en 101 muestras de tabletas de éxtasis incautadas en el Reino Unido: 20 a 40 mg y 60 a 80 mg de MDMA por tableta respectivamente. Todas las muestras contenían

menos de 100 mg de MDMA, planteando la alerta sobre las adulteraciones y sus posibles efectos sobre la salud de los consumidores.

Vidal Giné et al. (2016) estudiaron la composición de 6200 muestras de éxtasis en el período 2000 – 2014 en España, predominando la presentación en polvo o cristales (60.6%) sobre las tabletas (38.8%). La presencia de MDMA como única sustancia fue más frecuente en cristales. Se reportó un mayor número de adulterantes en una misma muestra para el caso de los cristales. En las tabletas se encontraron adulterantes tales como mCPP, cafeína, metoclopramida, 2,5-dimetoxi-4-bromofenetilamina (2C-B), anfetamina, paracetamol, buflomedil, TFMPP, MDEA y fenacetina. En los cristales se hallaron cafeína, fenacetina, lidocaína, paracetamol, dextrometorfano, buflomedil, procaína, metanfetamina, mCPP y metilona. La cafeína fue reconocida como el adulterante más frecuente en ambas presentaciones. Otros adulterantes como fenacetina, lidocaína, dextrometorfano y metanfetamina fueron detectados casi exclusivamente en cristales. Este estudio muestra además un mayor grado de pureza de MDMA en tabletas a partir del año 2010. Sin embargo, la presencia de adulterantes mantiene una tendencia ascendente en todo el período para ambas presentaciones (Vidal Giné et al., 2016).

Un estudio de los mismos autores publicado en el año 2014, analizó la presencia de NSP en drogas ilegales ya controladas por los Organismos Internacionales entre 2009-2012. Muestras de MDMA testeadas por Energy Control mostraron la presencia de: 1-feniletan-1-amina, 2C-B (2,5-dimetoxi-4-bromofenetilamina), 2C-I (2,5-dimetoxi-4-iodofenetilamina), 2-FA (1-(2-fluorofenil)propan-2-amina), 2-MMC (2-(metilamino)-1-(2-metilfenil)propan-1-ona), 3-FA (1-(3-fluorofenil)propan-2-amina), 4-FMA 1-(4-fluorofenil)-N-metilpropan-2-amina, 4-MEC (2-etilamino-1-(4-metilfenil)propan-1-one), bufedrona, dimetilcatinona, mefedrona, metilona y metoxetamina. En tabletas de MDMA el adulterante más frecuentemente reportado fue 2C-B. Catinonas sintéticas como mefedrona y metilona también fueron prevalentes, particularmente en cristales. (Vidal Giné, Espinosa & Vilamala, 2014).

En 2014, El Sistema de Alerta Temprana de Bélgica, informó la presencia en el mercado de tabletas de éxtasis con alto contenido en MDMA o con la presencia de 4-fluoro-anfetamina (4-FA/4-FMP) como adulterante (BEWSD, 2014).

El EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, por su sigla en inglés) alertó sobre la presencia de una nueva NSP, denominada 4,4'-DMAR o 4-metil-5-(4- metilfenil)-4,5-dihidro-oxazol-2-amina, reportando incautaciones de tabletas y polvo con dicha sustancia en países como Finlandia, Hungría, Países Bajos, Rumania. Las tabletas contenían diversos logos, lo que sugería su posible venta como éxtasis (EMCDDA, 2014).

En los últimos años en varias ciudades europeas, se han encontrado adulterantes en tabletas de éxtasis de elevada toxicidad intrínseca y asociada al MDMA, tales como 2CB, ketamina, piperazinas (TMFPP, mCPP, BZP), PMA and PMMA (EMCDDA, 2016). Reportes de casos sobre los efectos tóxicos agudos de estas adulteraciones serán analizados posteriormente.

4.2.2. Estados Unidos

En EEUU un estudio de Tanner - Smith (2006) en el cual se analizaron 1214 tabletas de éxtasis en el período 1999-2005, reveló que 39% contenían solamente MDMA, 46% otras sustancias diferentes al MDMA (MDA, metilendioxietilamfetamina o MDE, cafeína, ketamina, y dextrometorfano), y en un 15% asociaciones de MDMA con otras sustancias, siendo las más frecuentes MDA, metanfetamina, cafeína, dextrometorfano, and pseudo-efedrina). El grado de pureza decreció en el período en que se desarrolló el estudio.

En año 2015 se reportaron adulteraciones de NPS en varias regiones de EEUU (Head, 2016), encontrándose:

- nicotina, lidocaína, metilsulfona y cafeína en muestras de cannabinoides sintéticos.
- MDMA, ketamina, 4-metoxi-metanfetamina o 4-MeO-MA, 2C-B, dimetiltriptamina o DMT, cafeína, dimetilsulfona, cocaína, heroína, fentanilo, acetil-fentanilo, quinina, difenhidramina e ibuprofeno en muestras de cationas sintéticas.
- combinaciones de cannabinoides sintéticos y cationas (v.g. alfa-PVP, AB PINACA).

4.2.3. América del Sur

En Brasil diversos autores afirman que aproximadamente 45% las tabletas de éxtasis incautadas en San Pablo contenían MDMA. Sin embargo, en un estudio de Moreira et al. (2016) no se encontró MDMA en las muestras analizadas por espectroscopía de Raman, objetivándose la presencia de cafeína, dextrometorfano, un análogo bk-MDMA y clobenzorex.

En Colombia un estudio desarrollado en el Observatorio de Drogas de la Dirección Nacional de Estupefacientes en coordinación con la Dirección Antinarcóticos – Grupo de Inteligencia de la Policía Nacional, contribuyó a caracterizar las drogas de síntesis que se comercializaban en Bogotá. Se recolectaron 330 muestras de drogas de síntesis que se analizaron mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS), identificándose un total de 250 sustancias químicas diferentes, entre las cuales se destacan medicamentos de venta libre y de uso controlado, medicamentos veterinarios, drogas ilícitas y sustancias químicas de uso industrial. Se halló MDMA en 58 muestras, de las cuales 53 contenían también cafeína; metanfetamina fue detectada en 28 muestras, a concentraciones bajas (3% a 28%). Se encontraron también MDEA y MDA. La cafeína fue el adulterante predominante, en el 41% del total de muestras (Bernal, 2010).

En Colombia en los últimos años se han detectado catinonas sintéticas (metilona, etilona y la alfa-PVP) en tabletas o cápsulas de éxtasis así como en cristales vendidos como MDMA puro (Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia, 2017a). En agosto de 2017, el Sistema de Alertas Tempranas de Colombia emitió una alerta sobre la presencia en Colombia de butilona vendida en tabletas vendidas como éxtasis (Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia, 2017b).

A partir del estudio “Caracterización de aspectos del mercado y la composición química de las Drogas de Síntesis y Sustancias Emergentes”, se detectaron también otros adulterantes de sustancias vendidas como MDMA o éxtasis (Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia, 2017a):

- ketamina (año 2008)
- feniletilaminas: PMA y 2,5 dimetoxi-4-cloroanfetamina o DOC (ambas en año 2013), 4 metilanfetamina (año 2014).

- 2-(4-etil-2,5 dimetoxifenil) etanamina o 2C-E (año 2014), perteneciente a las drogas 2C, con efecto estimulante y alucinógeno.
- 5-metoxi-N-metil-N-isopropiltriptamina o 5-MeO-MIPT, conocida comúnmente como “moxy” (triptamina alucinógena), en el año 2015.

En el primer semestre del año 2018, el Sistema de Alerta Temprana del Observatorio Uruguayo de Drogas de Uruguay sistematizó la información obtenida del análisis de muestras, en su mayoría incautadas o brindadas por usuarios, en un banco de datos (Sistema de Alerta Temprana en Drogas en Uruguay, 2018) en el cual se destaca:

- tabletas de éxtasis con contenido variable de MDMA, asociada a otras sustancias como AAS (ácido acetilsalicílico), cafeína, anfetamina, efedrina, MDA, MDEA.
- algunas tabletas contenían más de 150 mg de MDMA, destacándose su alta concentración en las mismas.
- cristales con alto contenido de MDMA en polvo.

4.2.4. Asia y Oceanía

Las adulteraciones de MDMA con PMA o PMMA han sido reportadas en países como Australia, ocasionado casos fatales (Caldicott, 2003).

En Hong Kong, las tabletas de éxtasis contienen habitualmente MDMA, MDA, metanfetamina y/o ketamina. Cheng et al. (2006) estudiaron las impurezas de 89 muestras de éxtasis incautadas en ese país, resultando en su gran mayoría precursores de MDMA. La cafeína es el adulterante de MDMA más frecuentemente hallado en dicha región según los autores.

Tanto en Asia como en Oceanía, en período 2012-2013, estudios revelan que en la mayoría de los países se detectaron piperazinas (BZP y TFMPP), cannabinoides sintéticos (JWH-018117) y catinonas sintéticas (mefedrona, metilona) en incautaciones de tabletas de éxtasis (UNODC, 2015).

La metanfetamina es la droga sintética prevalente en el Mercado del Este y Sudeste Asiático (bajo forma de tabletas y cristales), mientras que el éxtasis se ha extendido de Oceanía a países de Asia (UNODC, 2015).

Diversos estudios han analizado impurezas y adulterantes de la metanfetamina incautada en países asiáticos. En el estudio de Zhang et al. (2008), se estudiaron 48 muestras de metanfetamina de ocho incautaciones en China, encontrándose precursores como la efedrina y pseudoefedrina, así como impurezas derivadas de la síntesis, como 1,2-dimetil-3-fenilaziridina, 1,3-dimetil-2-fenilnaftaleno, así como 1-benzil-3-metilnaftaleno. Previamente, un estudio similar detectó impurezas de similares características en Tailandia (Puthaviriyakorn et al., 2002).

Choe et al. (2013) detectaron impurezas y adulterantes en cristales de metanfetamina de 609 incautaciones en Corea en el período 2006-2011, a través de GC/FID/MS. Entre los adulterantes, se encontraron acetaminofeno (paracetamol), cafeína, fenacetina, ambroxol, clorfeniramina, desloratadina, barbital, ketamina y dimetilsulfona.

4.3. Derivados del opio, heroína, opioides de síntesis (fentanilo y derivados)

4.3.1. Opio

El opio es un alcaloide natural derivado de la planta *Papaver Somniferum* o amapola.

El opio es un material de consistencia blanda y pegajosa como el alquitrán cuando está en su forma más pura, endureciéndose a medida que transcurre el tiempo. Puede consumirse por vía oral, en general masticado, o menos frecuentemente fumado. El opio que es preparado, en general de consistencia más dura, sufre un proceso de extracción de agua y es fumado. El término opiáceo hace referencia a las sustancias que derivan del opio, representadas por la morfina como opiáceo de origen natural y algunos derivados de la misma (codeína, papaverina, noscapina). La heroína (diamorfina o diacetilmorfina) es un opiáceo semi-sintético derivado de la morfina. Los opioides son sustancias sintéticas con efecto análogo a la morfina, utilizados habitualmente como analgésicos (fentanil, metadona). Existe una gran variedad de opioides de síntesis, que actualmente se comercializan en el mercado ilícito, algunos de estos extremadamente potentes ocasionando cuadros de sobredosis con una elevada mortalidad (UNODC, 2016).

El opio puede estar contaminado o adulterado con metales como plomo, talio o arsénico (Alinejad et al., 2018).

Con respecto al plomo, diversos estudios en Asia, particularmente Irán, hacen referencia a posibles causas: puede ocurrir contaminación durante su producción, particularmente en el proceso de refinamiento del opio crudo a una sustancia de consistencia pastosa firme, amarronada, que es prensada en ladrillos y sujeta a secado al aire libre. También se describen adulteraciones con plomo (óxido de plomo, nitrato o acetato de plomo) con el fin de incrementar su volumen. Otra fuente de contaminación se relaciona con el cultivo. Gran parte del opio que se consume en Irán y países vecinos proviene del centro y sur de Afganistán, donde existen zonas de cultivo cuyo suelo está contaminado con plomo, en algunos casos debido a la actividad de minería. La presencia de plomo en opio ha sido confirmada por estudios analíticos (Hayatbakhsh et al., 2017; Alinejad, et al., 2018; Soltaninejad & Shahina, 2018).

Se han reportado adulteraciones de opio con talio, con el fin de incrementar el volumen (Ghaderi et al., 2015).

4.3.2. Análisis de muestras de heroína

Klemenc (2000) analizó 110 muestras de heroína incautadas por la Policía de Eslovenia en el período 1997–1999. Dichas muestras se caracterizaron por la presencia de noscapina, alcaloide del opio. Los porcentajes del mismo oscilaron entre 2.38 y 61.27%, alcanzando altas concentraciones en algunas muestras. (Klemenc, 2000).

En el estudio de Zhang et al. (2004), se analizaron 500 muestras de heroína incautadas en China. Los adulterantes más comúnmente hallados fueron cafeína, acetaminofén, teofilina y fenacetina. La combinación de acetaminofén, teofilina y fenacetina fue la más frecuente (29%). Fueron encontrados en menor porcentaje procaína, niacinamida, rimifon y fenobarbital.

La Policía Antinarcóticos de Afganistán (2008) incautó un total de casi 1.3 toneladas de heroína entre agosto y diciembre de 2008. Los adulterantes hallados principalmente fueron fenoltaleína, acetaminofén y cloroquina. En menor grado se halló cafeína (UNODC, 2008).

En el análisis de muestras de heroína incautadas en la ciudad de Aarhus, Dinamarca, en un período de 2 años (2002-2003), Andreassen et al. (2009) encontraron adulterantes en 132 muestras. Cafeína y acetaminofén fueron los adulterantes más frecuentemente encontrados (22% y 27% respectivamente), seguidos por griseofulvina (2%).

Schneider et al. (2011) analizaron 962 muestras de heroína incautadas en Luxemburgo en el período 2005-2010. Se identificaron 8 adulterantes en diferentes muestras, siendo acetaminofén (media de 46,9 %), cafeína (media de 24,2 %) las sustancias predominantes. Se hallaron en menor frecuencia piracetam, fenacetina, morfina, codeína (21,7 % en una muestra), cocaína y diltiazem.

En el estudio de Broséus et al. (2015), 3054 muestras de heroína fueron incautadas en la región oeste de Suiza entre los años 2006 y 2014. El grado de pureza promedio ascendió de 10 % a 15 %. Los adulterantes prevalentes fueron cafeína (97%) y acetaminofén (96%), siendo mucho menos frecuentes griseofulvina (12%), fenacetina (5%), dextrometorfano (2%), lidocaína (2%) y levamisol (2%).

El análisis de muestras de heroína incautadas por la Dirección Antinarcoóticos de la Policía Nacional de Colombia de 2016 incluye 6 ciudades capitales y un municipio del país. Este análisis comprende el período abril 2014 – octubre 2015. Fueron incautadas 127 muestras. Cafeína (69%) y diltiazem (50%) fueron los adulterantes más frecuentemente encontrados; otros fueron lidocaína (6%), levamisol (4%) y acetaminofén (sin cuantificar) (Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia, 2016).

Bertol et al. (2018) analizaron la composición química de las drogas incautadas en Florencia, Italia, entre 2006-2016. Un 6.5 % de esas muestras correspondían a heroína. Los porcentajes de pureza fueron más altos que los valores promedio estimados para los mercados italiano y europeo. No se reportan en este estudio los adulterantes hallados en las muestras de heroína.

Caudevilla et al. (2018) analizaron 108 muestras de heroína procedentes de la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá, entre 2014 y 2018. Los principales adulterantes hallados fueron cafeína, acetaminofén y fenacetina. Este reporte destaca el incremento de adulterantes de tipo fentanilo y sus derivados, por la potencial gravedad de exposición a los mismos por parte de los usuarios. A su vez analiza la importancia del notable incremento de la comercialización de sustancias psicoactivas a través de criptomarkets o mercados web ilícitos.

En la **Tabla 5** se describen los estudios de análisis de muestras de heroína.

Sustancias como cafeína y acetaminofén (paracetamol) son los adulterantes más frecuentemente reportados. La cafeína puede vaporizar la heroína a temperaturas más bajas y así ser más fácilmente fumada (Cole et al., 2010). Además su efecto psicoactivo como estimulante y reforzador positivo también podría explicar su alta prevalencia en dichas muestras.

En comparación con los adulterantes de cocaína, surgen adulterantes comunes como anestésicos locales (la procaína también favorece la forma de consumo fumada de la misma forma que la cafeína), diltiazem, fenacetina. Con respecto a esta última, su presencia se explicaría con el fin de incrementar el volumen y mejorar las características organolépticas del producto y probablemente por efectos reforzadores sobre el sistema de recompensa, algo aún no bien establecido.

Aparecen otros adulterantes que contribuyen al efecto psicoactivo y depresor del sistema nervioso central, como barbitúricos y opiáceos.

El siguiente capítulo menciona brotes de casos clínicos por adulteraciones de heroína, por sobredosis con compuestos que analizaremos en profundidad, como es el caso del clenbuterol y los opioides sintéticos, particularmente fentanilo y derivados, no detallados en la **Tabla 5**.

Tabla 5 - Adulterantes encontrados en incautaciones de heroína†

| Estudios | País/es | Año | Estado/os Ciudad/es Localidad/es | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada* | Grado de pureza (%) ** | Adulterantes encontrados*** |
|-----------------------------------|----------------|---------------|--|----------------|--|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| Klemenc, 2000 | Eslovenia | 1997– 1999 | N/R | Heroína | 110 | GC/MS | N/R | Noscapina |
| Zhang et al., 2004 | China | N/R | Yuunan, Guandong, Jilin, Xinjiang, Gansu, Nei Mongol, región Noreste | Heroína | 500 | GC/MS | 20–más de 70 | Ace, Caf, Teo, Fen, Pro, Nia, Rim, Fbt |
| UNODC, 2008 | Afganistán | 2008 | Nimroz, Zarang Ghor, Kandahar, Herat, Hilmand, Grashk, Kunduz, Kabul | Heroína | 1.3 toneladas | TLC UV/VIS espectroscopía | N/R | Fenoltaleína, Caf, Ace, Clo |
| Andreasen et al., 2009 | Dinamarca | 2002– 2003 | Aarhus | Heroína | 132 | GC/MS HPLC/DAD | 3–51 (romedio:23) | Caf, Ace, Gri, Dzp, Fbt, Piracetam, Met, Pro, Barb, AC, AS |

| Estudios | País/es | Año | Estado/os Ciudad/es Localidad/es | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada* | Grado de pureza (%) ** | Adulterantes encontrados*** |
|---|----------------|------------|--|----------------|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| Schneider et al., 2011 | Luxemburgo | 2005–2010 | N/R | Heroína | 962 | GC/MS HPLC/UV/DAD | 0,1–86,7 (promedio: 17,6) | Ace, Caf, Piracetam, Fen, Mor, Cod, Coc, Dil |
| Broséus et al., 2015 | Suiza | 2006–2014 | Región oeste de Suiza | Heroína | 3054 | GC/MS | 1–80 (promedio: 10–15) | Caf, Ace, Gris, Fen, Dmx, Lid, Lev |
| Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia, 2016 | Colombia | 2014–2015 | Armenia, Bogotá, Cali, Cúcuta, Medellín, Pereira, Santander de Quilichao | Heroína | 127 | GC/MS HPLC | 27–98 (promedio: 62,7) | Caf, Dil, Lid, Lev, Ace |
| Bertol et al., 2018 | Italia | 2006–2016 | Florenzia | Heroína | 679 | GC/MS LC-MS/MS | 0,5-63 (promedio: 14%) | N/R |
| Caudevilla et al., 2018 | España | 2014–2018 | Unión Europea Estados Unidos Canadá | Heroína | 108 | GC/MS | 2–89 | Caf, Ace, Fen, Fentanilo y derivados, Dxm, |

| Estudios | País/es | Año | Estado/os Ciudad/es Localidad/es | Droga/s | Número de muestras analizadas | Técnica utilizada* | Grado de pureza (%) ** | Adulterantes encontrados*** |
|-----------------|----------------|------------|---|----------------|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| | | | | | | | | Coc, Lid, Dil |

* Por sus siglas en inglés: GC/MS=cromatografía gaseosa acoplada a detector de espectrometría de masa; TLC=cromatografía de lámina delgada; HPLC/DAD=cromatografía líquida de alta presión con detección de arreglo de diodos; HPLC-UV-DAD=cromatografía líquida de alta presión con detector ultravioleta y detección de arreglo de diodos; LC/MS/MS=cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem; UV/VIS=espectrometría ultravioleta-visible.

** Concentración promedio o límite de los hallazgos. N/R=no reportado/a.

*** AC=ácido ascórbico, Ace=acetaminofén, AS=ácido salicílico, Barb=barbital, Caf=cafeína, Coc=cocaína, Cod=codeína, Clo=cloroquina, Dil=diltiazem, Dmx=dextrometorfano, Dzp=diazepam, Fen=fenacetina, Fbt=fenobarbital, Gri=grisofulvina, Lev=levamisol, Lid=lidocaína, Nia=niacinamida, Pro=procaína, Rim=rimifon, Teo= teofilina.

†Uno o más adulterantes pueden estar presentes en cada muestra.

4.3.3. Fentanilo y derivados

El fentanilo es un opioide sintético, utilizado como medicamento analgésico o anestésico. Su efecto euforizante ha promovido su uso no médico por usuarios de drogas, particularmente consumidores de heroína u otros opiáceos, y el desarrollo de un mercado de venta ilícito de fentanilo y sus derivados. La heroína disponible en las calles es frecuentemente adulterada con fentanilo o derivados (Carroll, Marshall, Rich & Green, 2017). Por otra parte se han reportado adulteraciones con fentanilo de productos farmacéuticos vendidos en el mercado ilícito como oxicodona, hidrocodona o alprazolam (Canadian Centre on Substance Abuse and Addiction, 2016; DEA, 2016a; Health and Human Services Department, 2016).

Si bien los primeros reportes de fentanilo de fabricación ilícita en EEUU datan de la década de 1980, en 1991 se describió un tipo de heroína denominada “Tango and Cash” que contenía 12 % de fentanilo, ocasionando aproximadamente unas 126 muertes por sobredosis (DEA, 2017a), en los últimos diez años se han reportado con mayor frecuencia brotes de sobredosis con desenlace fatal en varias regiones de EEUU, particularmente en el Este (Algren et al., 2013; Gladden, Martinez & Seth, 2016; Tomassoni et al., 2017).

En la actualidad existen numerosos derivados del fentanilo disponibles en el mercado ilícito, tales como 4-fluoroisobutiril fentanilo, furanil-fentanilo, acril-fentanilo, acetil-fentanilo, carfentanilo, and 3-methylfentanilo, entre otros. También se han descrito la presencia de otros opioides sintéticos como U-47700 y AH-7921. Existen consumidores de opioides que buscan consumir fentanilo, pero se ha reportado con mayor frecuencia la búsqueda de la asociación con heroína (*speedballing*) o el uso de heroína adulterada con fentanilo o derivados (DEA 2017a; Prekupec, Mansky & Baumann, 2017; Drummer et al., 2018).

En referencia a su toxicidad aguda, el fentanilo es 50 a 100 veces más potente que la morfina y 30 a 50 veces más potente que la heroína. El carfentanilo tiene una potencia 10000 veces más potente que la morfina (Misailidi et al., 2018). El fentanilo y sus análogos pueden presentarse en polvo, tabletas, cápsulas, líquidos o sellos (DEA, 2017a).

Según un informe reciente de la DEA, durante el año 2016 se identificaron 877 muestras conteniendo fentanilo, representando el 68 % de las incautaciones de opioides sintéticos. Del total de dichas muestras, un 46,5 % contenían solo fentanilo, y un 42 % contenían además heroína. Otros derivados del fentanilo identificados fueron furanil-fentanilo (n=142) and acetil-fentanilo (n=112) (DEA, 2018c).

Compuestos conteniendo fentanilo de fabricación ilícita así como sus análogos se han diseminado desde los EEUU a Europa, Japón, China, Canadá y Australia (Pichini, Solimini, Berretta, Pacifici & Busardò, 2017; UNODC, 2017b; UNODC, 2018). Asimismo la venta de productos adulterados con fentanilo o derivados se ha extendido fuera de los EEUU. Uno de los mercados ilícitos elegidos por usuarios en Europa es vía internet. Quintana et al. (2017) demostraron la presencia de ocfentanilo en 4 muestras de un producto vendido como heroína en el "cryptomarket" (mercado ilícito por internet), en las cuales se encontraron cafeína y acetaminofeno en todas las muestras y heroína en la mitad. En dos de ellas se cuantificó la presencia de cafeína (26% y 27% de cafeína, 29% y 33% de acetaminofeno). El porcentaje de heroína fue de 3% y 16%. Los usuarios describieron un efecto menos euforizante que el esperado con la heroína, con elementos de abstinencia de mayor intensidad, lo cual se relaciona con su corta duración de acción (Misailidi et al., 2018).

4.4. Derivados del cannabis – marihuana

El término cannabis hace referencia a la planta *Cannabis sativa* L., de amplia distribución a nivel mundial, cultivada desde hace miles de años para la producción de fibra y con fines recreativos, medicinales y religiosos. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, Cannabis se refiere al término genérico que abarca las preparaciones psicoactivas derivadas de la planta *Cannabis sativa* (WHO, 2012). Desde el ámbito de la farmacognosia, el término abarca no solo el concepto de planta, sino de sus distintas presentaciones consumo, componentes y derivados de origen natural o sintético (Fernández Ruiz, Lorenzo Fernández & Leza Cerro, 2009).

La composición química de *Cannabis sativa* L. es muy compleja ya que contiene más de 400 productos químicos (mono y sesquiterpenos, azúcares, hidrocarburos, esteroides, flavonoides, compuestos nitrogenados y aminoácidos) y 70 cannabinoides aislados hasta el año 2005, siendo el delta 9-THC el de mayor efecto psicoactivo (Rodríguez Carranza, 2012).

Durante el cultivo puede haber contaminación por fertilizantes (como nitrógeno y potasio), o plaguicidas aplicados a la planta. Existen algunos estudios que evidencian trazas de plaguicidas en las plantas que no supondrían riesgos de intoxicación (National Cannabis Prevention and Information Centre, 2011). Sin embargo las condiciones de seguridad de aplicación de plaguicidas no están controladas en la mayoría de los cultivos donde la marihuana es ilegal, lo que supone un riesgo (McLaren et al., 2008).

Los metales pesados (como el plomo) que contaminan los suelos de los cultivos constituyen potenciales contaminantes de las plantas y sus derivados (National Cannabis Prevention and Information Centre, 2011).

Durante su almacenamiento existe evidencia de que el cannabis puede sufrir contaminación microbiológica, con mohos (del género *Penicillium*) y hongos de tipo *Aspergillus flava*, *Aspergillus fumigatus*. Se ha reportado la presencia de contaminación fúngica en muestras de plantas, marihuana y productos vendidos en *coffee shops* en Holanda (McLaren, Swift, Dillon & Allsop, 2008).

Durante la comercialización ilegal de derivados del cannabis, es frecuente el agregado de sustancias para incrementar su volumen o para lograr una apariencia de una mayor potencia. Se ha descrito la presencia de pequeñas “perlas” de vidrio agregadas a la marihuana para aumentar su volumen y para imitar el aspecto cristalino de las glándulas de resina, que contienen grandes cantidades de THC. El Departamento de Salud del Reino Unido informó que, entre enero y marzo del año 2007, 5% a 10% de la marihuana analizada estaba contaminada con perlas de vidrio (Department of Health, 2007).

El cannabis puede ser adulterado con sustancias psicoactivas con el fin de incrementar el efecto del THC, y así enmascarar la menor potencia de algunos productos, así como también con el fin de reducir efectos no deseados, tales como las alteraciones de memoria, taquicardia, sequedad de boca y alteraciones de la coordinación motora. Es así que existe evidencia de adulteraciones con tabaco, agentes anticolinérgicos como plantas del género *Datura* y colinérgicos como raíces de cálamo, *Acorus calamus* (McPartland, 2008; McPartland, Blanchon & Musty, 2008; Solimini et al., 2017).

4.5. LSD

El LSD (lysergaure diethylamid) o dietilamida del ácido lisérgico fue descubierto por Albert Hofmann, investigador de los Laboratorios Sandoz en 1938. Es el prototipo de

droga alucinógena. Es conocida por los usuarios como “ácido” o “tripa” (haciendo alusión al efecto alucinatorio buscado, llamado *trip* o viaje). Habitualmente se consume por vía oral impregnado en pequeños trozos de papel o cartón o en terrones de azúcar, colocándose sobre la lengua o en forma sublingual. También puede consumirse en pequeñas píldoras o micropuntos (*microdots*). La dosis oscila entre 50 y 200 ug. Se absorbe bien por todas las vías, sus efectos aparecen a los 30 a 90 minutos, con una duración de cinco a ocho horas (Snook, 2017).

En los últimos años, con el crecimiento de las NSP en el mercado ilícito, se han incrementado los casos de adulteraciones de las presentaciones de LSD en sellos con drogas estimulantes y opioides de síntesis, tanto en Europa como en las Américas.

Vidal Giné et al. (2014), en su estudio de NSP en drogas ilegales entre 2009-2012, demostró la presencia 20 NSP en nueve muestras de LSD testeadas por Energy Control, hallando más de una sustancia en cada sello o cartón: 25C-NBOMe (n=1), 25I-NBOMe (n=3), 2C-B (n=3), 2C-E (n=1), 2C-I (n=1), 4-ACO-DIPT o 2-[bis(1-metiletíl)amino]etil]-1H-Indol-4-ol acetato (n=1), DMA o 2-(3,4-dimetoxifenil)propilamina (n=1), DOC o 1-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)propan-2-amina (n=1). Ocho NSP no fueron identificadas.

El proyecto I-TREND, apoyado por Unión Europea, cuyo informe fue publicado en el año 2015, fue desarrollado en varios países europeos (Francia, Países Bajos, Polonia, Reino Unido) con el objetivo de analizar NSP obtenidas de tiendas *on line* (n=184). En dicho estudio se encontraron sellos de conteniendo 25I-NBOMe vendidos como LSD (The Trimbos Institut, 2015).

Martins et al. (2017) analizaron, en el Festival Boom de Portugal del año 2014, 245 muestras que para los usuarios correspondían a LSD. Solamente el 67.3% de las muestras contenían únicamente LSD; 0.8% contenían LSD con adulterantes y un 24.1% de las muestras no contenían LSD sino una NSP, incluyendo DOx (11.4%) y 25x-NBOMe (9.8%).

En Colombia, el estudio “Caracterización de aspectos del mercado y la composición química de las Drogas de Síntesis y Sustancias Emergentes”, reveló la presencia de NSP como adulterantes de sellos vendidos como LSD (Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia, 2017a):

- derivados de las 2 C feniletilaminas: 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25D-NBOMe, 25E-NBOMe, 25G-NBOMe y 25H-NBOMe, en el período 2013 y 2014.
- DOC (año 2013) y DOI (año 2014).
- 5-metoxi-N-metil-N-isopropiltryptamina o 5-MeO-MIPT, conocida comúnmente como “moxy” (tryptamina alucinógena), en el año 2015.

En el primer semestre del año 2018, el Sistema de Alerta Temprana del Observatorio Uruguayo de Drogas de Uruguay reportó en su banco de datos la presencia de sellos venidos usualmente como LSD, sustituidos con derivados de las 2 C feniletilaminas (25C-NBOMe, 25I-NBOMe, 25B-NBOMe) en ocho sellos, feniletilaminas alucinógenas (DOB, DOC, DOI) en seis sellos, 2 C-B en un sello, y fentanilo en un sello con el logo “*Bicycle day*” (Sistema de Alerta Temprana en Drogas en Uruguay, 2018).

5. EFECTOS DE LOS ADULTERANTES SOBRE LA SALUD

Se analizarán:

- potencial adictivo o mecanismo reforzador del efecto de la sustancia adulterada.
- efectos tóxicos agudos y potencial efecto sinérgico con la droga adulterada.
- evidencia de repercusiones o complicaciones por consumo crónico.

Dicho análisis se realizará por adulterante, citando la evidencia científica en base a revisiones o reportes de casos.

5.1. ADULTERANTES DE LA COCAÍNA

5.1.1. LEVAMISOL

5.1.1.1. *Conceptos generales*

El levamisol es un fármaco antihelmíntico (vermífugo) de uso humano y veterinario, Estudios también evidenciaron su propiedad de inmunomodulador sobre linfocitos B y T, monocitos y macrófagos (Dubé P, 2010). En la década de 1970 se utilizó en patologías inflamatorias y como adyuvante en oncología; estos tratamientos eran prolongados y se describieron efectos adversos entre los que se destacaron

agranulocitosis y vasculitis (Williams et al., 1978). El levamisol continuó utilizándose como tratamiento coadyuvante al 5- fluorouracilo (5-FU) en tratamientos quimioterápicos de cáncer de color avanzado, hasta la primera década de este siglo. Los efectos adversos reportados y su posterior hallazgo como adulterante de la cocaína motivaron su retiro del mercado farmacéutico en humanos, restringiéndose su uso exclusivamente como antihelmíntico de uso veterinario (DEA, 2013).

En Estados Unidos fue detectado levamisol como adulterante de la cocaína en 2002, reportándose la primera serie de casos de agranulocitosis vinculada a levamisol en el año 2006 (Lee, Ladizinski & Federman, 2012). En una década, la presencia de levamisol en muestras de cocaína ascendió del 1 % hasta el 70 %, y con ello hubo un incremento significativo de reportes de casos con neutropenia e infecciones graves en Nuevo México, Washington, Colorado y Arizona (EEUU), así como en Alberta, British Columbia y Ontario en Canadá (Brackney et al, 2009; Knowles et al., 2009; Dubé, 2010; Wiegand, 2010).

5.1.1.2. Aspectos toxicocinéticos relevantes

La información sobre la farmacocinética del levamisol cuando la vía de ingreso es inhalada (esnifada, fumada) o intravenosa es limitada. Su absorción está bien documentada en estudios experimentales e *in vivo*. Un estudio realizado en un Hospital de Denver, Colorado, analizó muestras de orina de 249 pacientes con resultado positivo para cocaína, siendo 194 positivas para levamisol (Buchanan et al., 2011). Sin embargo estudios concluyen que la absorción sería mayor en las mujeres, lo que podría explicar en parte su mayor vulnerabilidad biológica a los efectos tóxicos por levamisol (Brunt et al, 2017b). Posee un importante metabolismo hepático, que resulta en la formación de dos metabolitos activos: p-hydroxilevamisol y aminorex (Bertol et al., 2011). Solo el 3 % es eliminado en forma incambiada por vía renal. Posee una vida media de eliminación corta, de 5 horas (Dubé, 2010). Sin embargo estudios han reportado que luego de una dosis de 100 mg por vía oral, el levamisol y el aminorex pueden detectarse hasta 39 y 54 horas respectivamente luego de la ingesta (Hess et al, 2013). El levamisol en orina no puede detectarse por pruebas de inmunoensayo o de *screening* convencionales, requiriendo técnicas como la cromatografía de gases/espectrometría de masas, las cuales no están disponibles en todos los laboratorios de hospitales. Su vida

media de eliminación corta es una limitación para su detección en orina (Magliocca, Coker & Parker, 2013).

5.1.1.3. Mecanismo de acción

El levamisol posee múltiples acciones farmacológicas que pueden estar relacionadas con su uso como adulterante de la cocaína y los efectos nocivos para la salud secundarios a dicha adulteración. La sustancia:

- es un agonista de los receptores colinérgicos de acetilcolina.
- interactúa con el sistema opioide e incrementa niveles de morfina y codeína en modelos experimentales.
- altera el metabolismo de neurotransmisores tales como dopamina, noradrenalina y serotonina.
- incrementa la liberación de dopamina en algunas zonas del cerebro, mecanismo mediado por su acción agonista colinérgica y a través de su metabolito aminorex.

5.1.1.4. Rol como adulterante de la cocaína

Una de las razones por las cuales el levamisol se ha constituido en un principal adulterante de la cocaína guarda relación con sus similares características físicas y amplia disponibilidad en el mercado veterinario, con un bajo costo, así como el hecho de que no interfiera con los test colorimétricos habitualmente utilizados para detectar presencia de cocaína. El punto de fusión del levamisol se encuentra por debajo de aquel reportado para las cocaínas fumables, y pasa inadvertido cuando es fumado (Brunt et al., 2017).

Los efectos neurobiológicos del levamisol combinado con cocaína han sido objeto de números estudios en la última década. Diversas hipótesis han sido planteadas. El levamisol podría potenciar la euforia y el efecto psicoestimulante de la cocaína por diversos mecanismos (Larocque & Hoffman, 2012; Lee, Ladizinski & Federman, 2012; Auffenberg, Rosenthal & Dresner, 2013; Tallarida, Tallarida & Rawls, 2015; Brunt et al., 2017b, Kudlacek et al., 2017a).

- Tiene un efecto agonista sobre receptores nicotínicos que se traduciría en una mayor acción dopaminérgica (por incremento de la actividad glutamatérgica), así como efectos estimulantes sobre el sistema nervioso simpático.

- Es un inhibidor selectivo de la enzima monoamino oxidasa (MAO) A e inhibidor de la recaptación de noradrenalina.
- Uno de sus principales metabolitos, aminorex, posee una estructura anfetamino-símil, con efecto agonista dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico.

El aminorex (2-amino-5-fenil-2-oxazolina) es un derivado anfetamínico desarrollado por la industria farmacéutica para la disminución del apetito en la década de 1960 en algunos países europeos. Fue retirado del mercado y prohibida su comercialización en 1972. Asimismo fue detectado como agente de doping en caballos de carrera en los cuales se les administraba levamisol como antihelmíntico. (Kudlacek et al., 2017b). Tanto el aminorex como el 4-metil-aminorex fueron sustancias utilizadas en forma ilícita, con un efecto psicoestimulante significativamente mayor que la cocaína en modelos animales, compartiendo sus efectos simpaticomiméticos indirectos (Chang, Osterloh & Thomas, 2010).

Se plantea que los efectos moduladores del aminorex sobre los transportadores de dopamina, noradrenalina y serotonina son independientes de aquellos ocasionados por el levamisol. Ambos efectos son más duraderos que aquellos inducidos por la cocaína, por lo que tanto el levamisol como el aminorex podrían prolongar su efecto psicoestimulante (Hofmaier et al., 2014).

Desde el punto de vista neurobiológico, el levamisol posee un efecto psicoestimulante aditivo y sinérgico al de la cocaína, que determina un mayor potencial adictivo y riesgo de dependencia (Raymon & Isenschmid, 2009; Dubé , 2010; Tallarida et al., 2014).

5.1.1.5. Efectos tóxicos del levamisol como adulterante de la cocaína

En la **Tabla 6** se detallan las manifestaciones clínicas, complicaciones y hallazgos en estudios complementarios, relacionados al efecto tóxico del levamisol como adulterante de la cocaína.

Tabla 6: Efectos tóxicos inducidos por levamisol como adulterante de la cocaína

| Efectos tóxicos: |
|--|
| Malestar general, debilidad, fatiga, artralgias, fiebre |
| Necrosis cutánea, bullas hemorrágicas, púrpura retiforme, vasculitis |
| Pioderma gangrenoso |

| Efectos tóxicos: |
|---|
| Glomerulonefritis pauciinmune, nefropatía membranosa, injuria renal aguda |
| Hemorragia alveolar, hipertensión arterial pulmonar, edema pulmonar |
| Leucoencefalopatía |
| Leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia, plaquetopenia |
| Hiponatremia |
| Resultados positivos para ANCA, ANA, anti-PR3, anti-ADNdc, anticoagulante lúpico, anti-HLE* |

* ANCA=anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ANA=anticuerpos antinucleares; anti-PR3=anticuerpos antiproteinasa 3; anti-ADNdc=anticuerpos anti ADN de doble cadena; anti-HLE=anticuerpos anti elastasa.

La Tabla 7 evidencia una revisión de casos o reportes de casos (incluyendo series de hasta 6 pacientes) relacionados a efectos tóxicos y complicaciones del uso de levamisol como adulterante de la cocaína. La droga consumida fue clorhidrato de cocaína en la mayoría de los casos, siendo menos frecuentes los reportes con crack o cocaínas fumables. La asociación del levamisol con dichas complicaciones se ilustra por manifestaciones clínicas y complicaciones similares o comunes a los diferentes reportes (algunos de estos mortales), asociadas a hallazgos serológicos-inmunológicos y estudios histopatológicos. En la gran mayoría de los casos existe la confirmación analítica de presencia de cocaína y/o metabolitos y de levamisol en fluidos biológicos (más frecuentemente orina). En un solo caso se analizó la droga consumida (clorhidrato de cocaína), encontrándose un 23 % de levamisol por espectrometría de masas (Farmer et al., 2012).

A continuación serán analizadas las complicaciones y sus mecanismos fisiopatológicos. Las dos principales complicaciones reportadas son hematológicas (agranulocitosis y neutropenia) y dermatológicas (vasculopatía).

A) Manifestaciones hematológicas

Agranulocitosis y neutropenia

La agranulocitosis es un síndrome clínico-hematológico poco frecuente, caracterizado por un recuento de neutrófilos inferior a 500/mm³, asociado a manifestaciones infecciosas severas. Su etiología más frecuente es la farmacológica. Este cuadro suele

acompañarse inicialmente de malestar general, debilidad muscular, sensación febril, y un síndrome pseudogripal, denominado en inglés *flu-like syndrome* (Maciel & Duranona, 2016).

Se ha descrito como un efecto adverso grave poco frecuente en pacientes tratados con levamisol, probablemente por reacciones inmunomediadas. Por otra parte se halló una asociación entre esta complicación por levamisol y el genotipo HLA B27, cuya presencia supondría una predisposición genética para desarrollarla (Brunt et al., 2017b).

En relación a la presencia de agranulocitosis y neutropenia asociada al consumo de cocaína adulterada con levamisol, numerosos casos clínicos han sido publicados en la última década (**Tabla 7**). Esta complicación no está comúnmente asociada a la enfermedad reumatológica inducida por cocaína, así como tampoco a vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) inducidas por drogas, lo que traduciría en estos casos el rol patogénico del levamisol (Nolan & Jen, 2015).

Los primeros casos reportados en EEUU y Canadá se refieren a adultos consumidores de clorhidrato de cocaína y menos frecuentemente de cocaínas fumables (detallándose crack en dichos reportes). Presentaron fiebre como síntoma predominante y diversas infecciones respiratorias y cutáneas. Se detectó cocaína o sus metabolitos, así como levamisol, en la orina de los pacientes (Knowles et al., 2009; Zhu, Legatt & Turner, 2009; Buchanan et al., 2010; Wiens et al., 2010). Pellegrini et al. (2013) reportan un caso con similares características en Argentina, sin la comprobación analítica de levamisol en la orina del paciente.

Se reportan numerosos casos que se presentan con lesiones cutáneas de tipo necrótico o lesiones purpúricas, hallándose leucopenia y/o neutropenia asociada (Muirhead & Eide, 2010; Han, Sreenivasan & Dutz, 2011; Arora et al., 2012; Belfonte et al., 2013; Garcés Montoya, Berrouet Mejía & Velásquez Escobar, 2015; O'Neal, 2015; Lopera, 2016; Sirvent et al., 2016; Veronese et al., 2016; Salehi, Morgan & Gabriel, 2017; Khan et al., 2018).

En los casos reportados de agranulocitosis en consumidores de cocaína se evidencian variadas alteraciones hematológicas, tales como hipoplasia mieloide, un mayor número de linfocitos plasmocitoides, plasmocitosis de la médula ósea, e hiperplasia megacariocítica (Nolan & Jen, 2015).

El mecanismo propuesto para la agranulocitosis y neutropenia inducidas por levamisol en los casos de adulteración de la cocaína es la activación del sistema inmune generando autoanticuerpos contra antígenos de membrana de los neutrófilos (ANCA). La presencia de estos autoanticuerpos se ha relacionado también con una predisposición genética vinculada al genotipo HLA B27 (Buxton et al., 2015; Wolford et al., 2016; Juanena et al., 2017).

Se han descrito otras complicaciones hematológicas vinculadas al consumo de cocaína adulterada con levamisol, como plaquetopenia y anemia normocítica normocrómica, como se ve en procesos inflamatorios crónicos, en estos casos inmunomediados (Carrara et al., 2016; Lopera, 2016; Veronese et al., 2016; Juanena et al., 2017).

En general, las alteraciones hematológicas no requieren tratamiento específico, con recuperación espontánea posterior al cese del consumo en cinco a diez días (Buchanan & Lavonas, 2012; Pellegrini et al., 2013). El factor estimulante de las colonias de granulocitos se indica en los casos de neutropenia febril con un recuento inferior a $100/\text{mm}^3$ (Juanena et al., 2017).

B) Alteraciones inmunológicas-serológicas

Los casos reportados de agranulocitosis y vasculitis relacionadas con el consumo de cocaína adulterada por levamisol evidencian la presencia de títulos elevados de autoanticuerpos, fundamentalmente pANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos perinucleares) sin un incremento significativo de anticuerpos anti-mieloperoxidasa, lo cual estaría relacionado a la presencia de antígenos pANCA atípicos. Este hallazgo es característico pero no es patognomónico de la vasculopatía inducida por levamisol (Larocque & Hoffman, 2012; Nolan & Jen, 2015). Se reportan también títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA), antiproteinasa 3 (anti-Pr3), antifosfolípidos (anticardioplipina y anticoagulante lúpico), anti ADN de doble cadena (anti-ADNdc) y anti elastasa (anti-HLE), como puede evidenciarse en los casos descritos en la **Tabla 7** (Lee, Ladizinski & Federman, 2012; Schmoeller, da Silva & Staub, 2015).

Las vasculitis inducidas por cocaína (sin presencia de levamisol) se caracterizan en general por títulos elevados de c-ANCA (con patrón citoplasmático). El hallazgo de títulos elevados de múltiples anticuerpos distingue las alteraciones inmunomediadas por levamisol de las vasculitis ANCA idiopáticas, en las cuales en general existen títulos más bajos de algún anticuerpo específico (Nolan & Jen, 2015).

C) Vasculopatía cutánea – vasculitis

Desde el año 2009 numerosos estudios reportan la presencia de un síndrome de vasculopatía cutánea asociada a cocaína adulterada con levamisol (Muirhead & Eide, 2010; Han, Sreenivasan & Dutz, 2011; Arora, Jain, Bhanot & Natesan, 2012; Belfonte et al., 2013; Garcés Montoya, Berrouet Mejía & Velásquez Escobar, 2015; O'Neal, 2015; Lopera, 2016; Sirvent et al., 2016; Veronese et al., 2016; Salehi, Morgan & Gabriel, 2017; Khan et al., 2018). Este síndrome predomina en mujeres, por mecanismos aún no bien establecidos (Buchanan & Lavonas, 2012; Brunt et al., 2017b).

Se describen lesiones purpúricas en placas, con patrón retiforme o estrellado, y/o lesiones bullosas en ocasiones hemorrágicas, zonas necróticas y úlceras. Las lesiones cutáneas predominan en pabellones auriculares, y extremidades, así como también son más frecuentes en mejillas, nariz y paladar (Buchanan & Lavonas, 2012; Larocque & Hoffman, 2012; Magliocca, Coker & Parker, 2013; Lawrence et al., 2014; Formeister, Falcone & Mair, 2015; Jadhav et al., 2015).

Este síndrome se asocia con las alteraciones hematológicas descritas (agranulocitosis, neutropenia) en más de la mitad de los casos y títulos de autoanticuerpos elevados, particularmente ANCA, en un 95% a 100 % de los casos (Arora, 2013; Marquez et al., 2017). En la **Tabla 7** se describe un caso de vasculopatía con serología ANCA negativa (Salehi et al., 2017).

Desde el punto de vista histopatológico, se describe vasculitis de pequeño vaso (vasculitis leucocitoclástica), vasculopatía trombótica o patrones mixtos. Si bien las vasculitis leucocitoclásticas por cocaína y otras causas se asocian a títulos elevados de ANCA, la topografía de las lesiones en lóbulos de las orejas y mejillas es característica de la vasculopatía por cocaína adulterada con levamisol (Arora, 2013; Souied et al., 2014; Nolan & Jen, 2015; Roberts & Chévez-Barrios, 2015).

Los diagnósticos diferenciales del síndrome vasculopático por cocaína adulterada con levamisol incluyen infecciones bacterianas y virales, reacciones adversas medicamentosas, síndromes paraneoplásicos, conectivopatías, crioglobulinemia, granulomatosis de Wegener, entre otros (Chung et al., 2011).

Como mecanismos fisiopatológicos se plantea un sinergismo entre los efectos inmunomediados de la cocaína y levamisol, así como fenómenos de sensibilización

cruzada entre ambas sustancias. Los consumidores crónicos de cocaína adulterada con levamisol sufrirían un proceso de sensibilización a este último (Brunt et al., 2017b).

La evolución y pronóstico de las lesiones cutáneas dependen de su severidad y extensión, y varían desde tratamientos conservadores hasta resección de lesiones necróticas, escarectomía y autoinjertos, y amputaciones. En todos los casos el cese de consumo de cocaína es fundamental para evitar recurrencias (Formeister, Falcone & Mair, 2015; Juanena et al., 2017).

D) Enfermedad renal

Existen reportes de casos que asocian el consumo de cocaína adulterada con levamisol y enfermedad renal, con presencia de glomerulonefritis pauciinmune, necrotizante y rápidamente progresiva (Carlson et al., 2014; Sirvent et al., 2016; Veronese et al., 2016). Asimismo se han descrito nefropatías membranosas asociadas a exposición a levamisol como adulterante de la cocaína (Carrara et al., 2015; Roca Argente et al., 2015), y hallazgos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en un caso fatal (Indorato, Romano & Barbera, 2016). La presentación es la injuria renal aguda, con hallazgos de hematuria y grados variables de proteinuria en el sedimento urinario de los pacientes estudiados, así como presencia de vasculitis (Collister et al., 2017), alteraciones hematológicas y cutáneas asociadas (Baptiste et al., 2015; Nolan & Jen, 2015; Veronese et al., 2016).

Los tioles reactivos en la estructura de levamisol hacen que la sustancia se comporte como un hapteno, alcanzando el sistema inmunológico, promoviendo la maduración de las células dendríticas, liberación de citocinas proinflamatorias, produciendo anticuerpos que causan citotoxicidad, ocasionando vasculitis, necrosis y trombosis intravascular en varios órganos como los riñones. Los daños renales también son resultado de nefrotoxicidad causada por la cocaína, que incluye alteraciones hemodinámicas, estrés oxidativo, síntesis y degradación de matriz extracelular y aterogénesis renal (Veronese et al., 2016).

E) Complicaciones pulmonares

Estudios de casos con hipertensión pulmonar en usuarios de cocaína adulterada con levamisol han sido publicados (Hess et al., 2014; Karch et al., 2014). Se plantea que el metabolito aminorex contribuiría a este efecto tóxico a través de su efecto agonista

serotoninérgico y la acción de la serotonina sobre la microcirculación arterial pulmonar (Karch et al., 2012; Hofmaier et al., 2014). Algunos de estos casos han sido mortales, con hallazgos autópsicos de engrosamiento arteriolar pulmonar e infiltrados perivasculares (Karch et al., 2016).

El edema pulmonar en contexto de una complicación cardíaca también ha sido reportado en casos forenses (Michaud et al., 2014; Indorato et al., 2016; Karch et al., 2016). El sinergismo entre cocaína y levamisol/aminorex podría determinar mayor riesgo de isquemia miocárdica, hipertensión arterial, arritmias y edema pulmonar cardiogénico (Raymon & Isenschmid, 2009; Michaud et al., 2014; Indorato et al., 2016).

La vasculopatía secundaria al consumo de cocaína adulterada con levamisol también puede manifestarse a nivel pulmonar, con hemorragias alveolares (Juanena et al., 2017).

F) Leucoencefalopatía

La leucoencefalopatía inflamatoria multifocal es una reacción adversa descrita para levamisol, con lesiones de la sustancia blanca, que se manifiestan por debilidad muscular, hemiparesia, afasia y alteraciones cognitivas (Brunt et al., 2017b).

Existen reportes de casos de leucoencefalopatía inducida por cocaína, planteándose mecanismos inmunomediados. Si bien la asociación con levamisol no ha podido demostrarse en la mayoría de esos casos, el hecho de que sea una reacción adversa conocida por el uso de levamisol, y el hallazgo de lesiones en topografías diferentes a aquellas reportadas con el uso de cocaína, plantean la hipótesis de que el levamisol pueda jugar un rol patogénico en estos casos (Gonzalez-Duarte & Williams, 2013; Hantson et al., 2015; Vosoughi & Schmidt, 2015).

G) Otras complicaciones

El pioderma gangrenoso ha sido reportado complicación del uso de cocaína adulterada con levamisol, con una presentación clínica cutánea diferente al síndrome vasculopático, pero con anticuerpos ANCA y antifosfolípidos positivos. Se caracteriza por una variedad de lesiones ulceradas, bullosas y/o pustulosas que predominan en miembros inferiores (Jeong et al., 2016).

Se describieron también 3 casos de pacientes con hiponatremia, complicación poco frecuente en caso de consumo de cocaína, que presentaban metabolitos de cocaína y

levamisol positivos en orina, planteando un posible causalidad entre dicha complicación y la adulteración de la cocaína con levamisol (Friend, Milone & Perrone, 2012).

Si bien no existe un consenso en relación al riesgo de desarrollar estas complicaciones cuando se consume cocaína adulterada con levamisol, la hipótesis de que la mayoría de los casos estén publicados a partir del año 2009, y en número creciente, podría asociarse con el mayor porcentaje de levamisol en las muestras de cocaína consumida a lo largo de los años, y con una mayor dosis de exposición a levamisol. Además, por los mecanismos fisiopatológicos anteriormente mencionados, el consumo crónico de al menos 1 gramo de cocaína por día, conduciría a una exposición a más de 100 mg de levamisol diaria, dosis relacionada con la aparición de complicaciones tales como la vasculopatía y agranulocitosis (Nolan & Jen, 2015; Brunt et al., 2017b).

En la actualidad la presentación clínica de un paciente con un síndrome vasculopático de topografía característica, acompañado de agranulocitosis y/o neutropenia y de títulos elevados de anticuerpos, particularmente pANCA, plantea fuertemente la sospecha de consumo de cocaína adulterada con levamisol.

Tabla 7: Reportes de caso o series de casos por adulteraciones de cocaína con levamisol

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|---------------------------|---------|--|---------------------|--|---|----------------|----------------------------|---|
| Zhu et al., 2009 | Canadá | Cl. cocaína inh. | Mujer 38 a | Fiebre, celulitis, neumonía, bacteriemia (<i>E. coli</i>), cistitis (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) | Agranulocitosis Anticoagulante lúpico + | N/R | LEV orina + COC orina + | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Mujer 41 a | Fiebre | Agranulocitosis Anticoagulante lúpico + | N/R | LEV orina + COC orina + | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Mujer 18 a | Fiebre, aftas, absceso periamigdalino, celulitis | Agranulocitosis Anticoagulante lúpico + | N/R | LEV orina + COC orina + | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Mujer 44 a | Fiebre | Agranulocitosis Anticoagulante lúpico + | N/R | LEV orina + COC orina + | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 48 a | Fiebre, parotiditis, celulitis de cara y cuello que requirió IOT | Agranulocitosis Anticoagulante lúpico + | N/R | LEV orina + COC orina + | N/R |
| Wiens et al., 2010 | Canadá | Cl. cocaína inh. | Mujer 28 a | Fiebre, neumonia | Neutropenia severa | N/R | LEV orina + | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 60 a | Fiebre, odinofagia y malestar | Neutropenia severa | N/R | LEV orina + COC orina + | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|------------------------------|---------|--|---------------------|---|---|---|----------------------------|---|
| Buchanan et al., 2010 | EEUU | Crack | Varón adulto | Fiebre, eritema faríngeo. sudoración nocturna, cefalea, orinas hipercoloreadas, tinitus intermitente | Leucopenia con neutropenia severa ANCA+ | Hipoplasia mieloide relativa con disminución de neutrófilos maduros e hiperplasia de megacariocitos en biopsia de médula ósea | BZE orina + | N/R |
| Muirhead et al., 2011 | EEUU | Cl. cocaína inh. | Mujer 54 a | Lesiones cutáneas necróticas dolorosas en cara, orejas, mamas y miembros | Neutropenia y linfopenia ANCA+ pANCA+ Anti-PR3+ | Vasculopatía con formación de fibrina intravascular en biopsia de piel | LEV orina + COC orina + | N/R |
| Han et al., 2011 | Canadá | Cl. cocaína inh. | Mujer 52 a | Púrpura retiforme, equimosis dolorosas intermitentes en miembros, con ulceración en nariz, orejas y mejillas | Leucopenia con neutropenia pANCA+ Anti-PR3+ Ac. Anticardiolipina IgM+ | Vasculopatía trombótica extensa sin vasculitis en biopsia de piel | N/R | N/R |
| Arora et al., 2012 | EEUU | Crack | Mujer 44 a | Lesiones purpúricas maculopapulares cutáneas dolorosas en miembros, mejillas y lóbulos de orejas. Mala evolución: | Leucopenia con neutropenia Anticoagulante lúpico + ANCA MPO+ | Vasculitis leucocitoclástica y trombosis de pequeños vasos en biopsia de piel | LEV orina + COC orina + | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|------------------------------|---------|--|---------------------|--|---|--|--|---|
| | | | | sobreinfección, necrosis y amputación espontánea de nariz y amputación quirúrgica suprapatelar de MMII | | | | |
| Belfonte et al., 2012 | EEUU | Cl. cocaína inh. | Mujer 45 a | Lesiones ulceradas y necróticas en los 4 miembros, cara y orejas | Neutropenia pANCA+ Anti-PR3+ ANCA MPO+ | N/R | LEV orina + COC orina + | N/R |
| | | Crack | Mujer 40 a | Dolor torácico. Lesiones cutáneas maculopapulares y necróticas en los 4 miembros y mamas | Leucopenia con neutropenia ANA+ pANCA+ | Vasculitis leucocitoclástica en biopsia de piel | LEV orina (no se determinó) COC orina + | N/R |
| | | Crack | Mujer 43 a | Lesiones cutáneas purpúricas maculares en placas de los 4 miembros, labios, nariz y orejas | Neutropenia ANA+ pANCA+ | Vasculitis con trombos de fibrina en pequeños vasos en biopsia de piel | COC orina + | N/R |
| Farmer et al., 2012 | EEUU | Cl. cocaína inh. | Varón 52 a | Fatiga, artralgias, fiebre, lesiones purpúricas dolorosas en miembros, tronco y oreja derecha | pANCA+ | Vasculopatía trombótica con inflamación neutrofílica secundaria en biopsia de piel | N/R | LEV 23% |
| Friend et | EEUU | Cl. | Varón | Dolor torácico, HTA, | Hiponatremia | N/R | LEV orina + | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|-------------------------|-----------|--|---------------------|---|--|----------------------------|----------------------------|---|
| al., 2012 | | cocaína inh. | 26 a | taquicardia | Rabdomiólisis | | BZE orina + | |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 39 a | Dolor torácico, disnea, sudoración y excitación psicomotriz, taquicardia | Hiponatremia atribuida a síndrome de secreción inadecuada de ADH Elevación de creatininemia | N/R | LEV orina + BZE orina + | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 57 a | Debilidad, vómitos, poliuria y polidipsia. Deshidratación leve, taquicardia | Hiponatremia Elevación de creatininemia | N/R | LEV orina + BZE orina + | N/R |
| González et al., 2013 | México | Cl. cocaína inh. | Mujer 40 a | Confusión, afasia motora recurrente, fiebre | LEM recurrente (3 episodios consecutivos de lesiones de la sustancia blanca (RNM)) | N/R | N/R | N/R |
| Pellegrini et al., 2013 | Argentina | Cl. cocaína inh. | Varón 36 a | Fiebre, lesión ulcerada aftoide en mucosa yugal, eritema e hipertrofia amigdalina, adenomegalias submaxilares dolorosas | Leucopenia con neutropenia (agranulocitosis) | N/R | COC orina + | N/R |
| Auffenberg et al., 2013 | EEUU | Cl. cocaína | Mujer 48 a | Fiebre, tos, rinorrea, disnea, hipotensión. | Leucopenia con neutropenia | Vasculitis vasooclusiva en | COC orina + | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|--|---------|--|---------------------|--|----------------|--|--|---|
| | | inh. | | Neumonía, IOT, lesiones purpúricas en antebrazos con evolución a flictenas y placas necróticas | pANCA+ | biopsia de piel | | |
| Karch et al., 2014 (Caso forense) | Túnez | Cl. cocaína inh. | Varón 51 a | Disnea severa, paro cardíaco y muerte | N/R | Cianosis facial y en dedos de manos. Pulmones Enrojecidos y pobremente expandidos (histopatología de autopsia) | LEV sangre + (0.01 mg/L) LEV orina + (0.07 mg/L) BZE sangre + (2.79 mg/L) BZE orina + (288.7 mg/L) COC sangre+ (0.15 mg/L) COC orina + (36.19 mg/L) Detectadas también en: cerebro, hígado, pulmón, pelo | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|-------------------------------------|---------|--|---------------------|---|--|---|--|---|
| Michaud et al., 2014 (Caso forense) | Suiza | Cl. cocaína inh. | Varón 25 a | IAM un año previo, sin tratamiento posterior; actualmente dolor torácico, fibrilación ventricular, muerte | Elevación de troponina I en análisis post-mortem | Edema pulmonar y pleural. Hipertrofia miocárdica con placa de ateroma erosionada en arteria coronaria desc. anterior (histopatología de autopsia) | LEV orina + LEV fluido pericárdico + BZE sangre + (0.61 mg/L) COC sangre+ (0.34 mg/L) COC pelo + | N/R |
| Souied et al., 2014 | EEUU | Crack | Varón 39 a | Lesiones purpúricas dolorosas en mano derecha, pie izquierdo, orejas (necróticas) y nariz | Hiperleucocitosis ANA+ pANCA+ Ac. Anticardiolipina IgM+ | Inflamación aguda de epidermis con focos de inflamación perivascular y trombos asociados en biopsia de sector superior de pabellón de oreja izquierda | COC orina + | N/R |
| Formeister et al, 2014 | EEUU | Cl. cocaína inh. | Mujer 29 a | Lesiones purpúricas dolorosas en orejas, paladar duro, nariz, | Anemia Anti-PR3+ Anticardiolipina | Vasculitis leucocitoclástica en biopsia de piel | COC orina - | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|------------------------------|---------|--|---------------------|---|--|--|--|---|
| | | | | mejillas, labios y MMSS derecha, pie izquierdo, orejas y nariz | IgM + aFLfosfatidil glicerol y fosfatidil serina IgG + | | | |
| Lawrence et al., 2014 | EEUU | Crack | Mujer 33 a | Fiebre, náuseas, anorexia, tos, lesiones purpúricas dolorosas en mejillas, nariz, dorso y en los 4 miembros. Evolución a necrosis de las lesiones. Hipotensión y acidosis láctica | Plaquetopenia ANCA+ Ac. Anti-PR3+ | | LEV orina + COC orina + | N/R |
| Hantson et al., 2015 | Bélgica | Cl. cocaína inh. | Varón 22 a | Cefalea, ataxia y parestesias de hemicuerpo derecho | Hiperproteínorraquia en LCR LEM (RNM), con evolución a lesiones necrótico-quísticas. Sospecha de Síndrome de Susac | N/R | LEV pelo + BZE pelo + COC pelo + | N/R |
| Jadhav et al., 2015 | EEUU | Cl. cocaína inh. | Mujer 35 a | Lesiones purpúricas necróticas en brazos, pabellones auriculares, glúteos y dedos | Anti-PR3+ Elevación de PCR | Vasculopatía trombótica probablemente secundaria a levamisol | LEV orina - COC orina - | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|----------------------------------|---------|--|---------------------|---|---|---|---------------------------|---|
| Baptiste et al., 2015 | EEUU | Crack | Varón 43 a | Caquexia, fiebre, debilidad, disminución de sensibilidad superficial en miembros inferiores | Elevación de creatininemia y azoemia Proteinuria y hematuria leves ANCA+ | Vasculitis ANCA inducida por levamisol en biopsia renal | BZE orina + | N/R |
| Roca Argente et al., 2015 | España | Cl. cocaína I/V | Varón 49 a | Falla renal oligoanúrica, hematuria, lesiones cutáneas necróticas en nariz, tronco y miembros | Elevación de creatininemia y azoemia Hemocultivos positivos para SAMAR Anemia Plaquetopenia ANCA+ Anti-PR3+ ANCA MPO+ | Vasculitis trombótica en biopsia peritoneal Glomerulonefritis membranosa con células en medialuna asociadas en biopsia renal | N/R | N/R |
| Vosoughi et al., 2015 | Canadá | Cl. cocaína inh. | Varón 25 a | Hemiparesia de hemicuerpo izquierdo con compromiso de cara | Elevación de transaminasas leve a moderada LEM (RNM) | N/R | COC orina + | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Mujer 41 a | Confusión, alteraciones del equilibrio y comportamentales, afasia, | Elevación de creatininemia y azoemia | N/R | COC orina + | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|------------------------------------|----------|--|---------------------|--|---|--|----------------------------|---|
| | | | | incontinencia urinaria, deterioro cognitivo y déficits neurológicos multifocales | Elevación de PCR LEM (RNM) | | | |
| Carrara et al., 2015 | Italia | Crack | Mujer 34 a | Lesiones ulceradas y necróticas extensas de ambos miembros inferiores, dolorosas | Elevación de creatininemia Anemia Plaquetopenia Hematuria ANA+ pANCA+ ANCA MPO+ | Glomerulonefritis necrotizante en biopsia renal. | LEV orina - COC orina + | N/R |
| Garcés-Montoya et al., 2015 | Colombia | Cl. cocaína inh. | Varón 30 a | Sensación febril, astenia, adinamia, lesión ulcerada dolorosa con centro necrótico en miembro inferior izquierdo | Leucopenia con neutropenia pANCA+ Anticoagulante lúpico + | Vasculitis aguda en biopsia de piel | N/R | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 27 a | Artralgias, malestar, lesiones purpúricas con flictenas en MMII, necróticas en pabellones auriculares | pANCA+ | Pseudovasculitis con trombosis de vasos en biopsia de piel | N/R | N/R |
| | | Cl. cocaína | Mujer 31 a | Lesión purpúrica ulcerada dolorosa en glúteo dcho., | Anemia Leucopenia | Vasculitis leucocitoclástica | N/R | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|---|---------|--|---------------------|---|---|---|---|---|
| | | inh. | | lesión purpúrica en muslo dcho. | Trombocitosis pANCA+ | en biopsia de piel | | |
| O'Neal, 2015 | EEUU | Crack. | Mujer 43 a | Lesiones purpúricas dolorosas en los cuatro miembros, nariz y orejas; necrosis de las mismas; posteriormente autoamputación nasal | Leucopenia con neutropenia Trombocitosis | N/R | N/R | N/R |
| Schmoeller et al., 2015 | Brasil | Cl. cocaína inh | Varón 50 a | Lesiones necróticas en las orejas, lengua, escroto y MMII | Neutropenia, pANCA + ANCA MPO + ANA + Anticardiolipina Ig G e IgM + | Trombosis intravascular | COC orina + | N/R |
| Indorato et al., 2016 (Casos forenses) | Italia | Cl. cocaína I/V | Varón 38 a | Dolor torácico y náuseas, sitio de punción en antebrazo, muerte en emergencia. Erupciones purpúricas severas en brazos y dorso | N/R | Aterosclerosis coronaria leve. Edema pulmonar. Glomerulosclerosis segmentaria focal. (histopatología de autopsia) | LEV sangre + (5 mg/L) LEV orina + (97.2 mg/L) BZE sangre + (3.6 mg/L) BZE orina + (82.6 mg/L) COC sangre+ | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|----------|---------|--|---------------------|---|----------------|--|---|---|
| | | | | | | | (3 mg/L) COC orina + (49.3 mg/L) Detectadas también en: cerebro, hígado, pulmón, riñón, pelo | |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 31 a | Hallado muerto en su auto, sin lesiones. | N/R | Fibrosis miocárdica localizada con extensión a pared anterior. Aterosclerosis coronaria leve (histopatología de autopsia) | LEV sangre + (1.6 mg/L) LEV orina + (23.1 mg/L) BZE sangre + (0.9 mg/L) BZE orina + (40.9 mg/L) COC sangre+ (0.5 mg/L) COC orina + (39 mg/L) Detectadas | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|--|---------|--|---------------------|---|----------------|--|---|---|
| | | | | | | | también en: cerebro, hígado, pulmón, riñón, pelo | |
| Karch et al., 2016 (Casos forenses) | EEUU | Cl. cocaína inh. | Varón 51 a | Muerte súbita | N/R | Edema pulmonar severo Cardiomegalia: remodelación y fibrosis intersticial miocárdica (histopatología de autopsia) | LEV sangre + (13.5 mg/L) LEV orina + (61.3 mg/L) BZE sangre + (1.8 mg/L) BZE orina + (93.6 mg/L) COC sangre+ (0.74 mg/L) COC orina + (26.3 mg/L) | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 35 a | Muerte 1 hora luego de consumo de cl. cocaína | N/R | Edema pulmonar y cerebral severos Necrosis miocárdica en parches | LEV sangre + (17.9 mg/L) LEV orina + (70.2 mg/L) | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|-----------------------------|----------|--|---------------------|---|--|--|---|---|
| | | | | | | Engrosamiento arteriolar pulmonar e infiltrados perivasculares (histopatología de autopsia) | BZE sangre + (4.6 mg/L) BZE orina + (248.3 mg/L) COC sangre+ (0.95 mg/L) COC orina + (34.7 mg/L) | |
| Lopera et al., 2016 | Colombia | Cl. cocaína inh. | Varón 31 a | Lesiones en pabellones auriculares, lesiones vasculíticas en ambos muslos, de aspecto necrótico | Anemia Leucopenia con neutropenia ANCA+ ANCA MPO+ | Vasculopatía trombótica y vasculitis aguda en biopsia de piel Hipocelularidad en biopsia de médula ósea | N/R | N/R |
| Sirvent et al., 2016 | España | Cl. cocaína inh. | Varón 47 a | 2 años previos lesiones cutáneas y en lóbulos de orejas (neutropenia con ANA y ANCA+); actualmente artralgias, síndrome nefrótico | Anemia Leucopenia Elevación de creatininemia Proteinuria ANA+ ANCA+ | Glomerulonefritis necrotizante en biopsia renal. | COC orina + | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|------------------------|---------|--|---------------------|---|--|--|-------------------------------------|---|
| | | | | | ANCA MPO+ Anti-PR3 + | | | |
| Veronese et al., 2016 | Brasil | Cl. cocaína inh. | Varón 49 a | Lesiones cutáneas eritematosas, con focos de edema y necrosis bilaterales en orejas, muslos y flancos | Anemia Leucopenia ANCA + ANCA MPO + Anti-PR3 + Elevación de creatininemia | Vasculitis leucocitoclástica neutrofilica pequeños vasos en biopsia de piel Infiltrado tubulointerstitial, ruptura multifocal membrana basal glomerular y necrosis intraglomerular en biopsia renal. | LEV orina + COC orina + | COC 62,8 % LEV 32,2% |
| Collister et al., 2017 | Canadá | Crack | Varón 53 a | Lesiones cutáneas purpúricas en abdomen, muslos y piernas bilaterales, lesiones necróticas en ambas orejas, injuria renal | Anemia Injuria renal aguda AntiADNdc + ANCA+ ANCA MPO+ | Engrosamiento difuso capilar en biopsia renal Vasculitis asociada a ANCA | BZE orina no obtenidos | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. Crack | Varón 35 a | Artromialgias, hemoptisis, síndrome pulmonar renal, úlceras orales, fenómeno de Raynaud | Anemia Trombocitosis Injuria renal aguda ANCA+ | Necrosis fibrinoide segmentaria en biopsia renal Vasculitis asociada | LEV orina + (cromatografía líquida) | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|-----------------------------|---------|--|---------------------|--|---|--|---|---|
| | | | | | ANCA MPO+ | a ANCA | BZE orina + | |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 34 a | Hipertensión arterial, lesiones hiperpigmentadas en miembros | Anemia ANCA+ ANCA MPO+ | Vasculitis asociada a ANCA | LEV orina + (cromatografía líquida) BZE orina + | N/R |
| Juanena et al., 2017 | Uruguay | Cl. cocaína inh. | Varón 40 a | Lesiones maculo-equimóticas en miembros, tronco y glúteos, isquemia distal dedos de manos y pies, fiebre | Anemia, Leucopenia con neutropenia, plaquetopenia ANCA MPO + | Vasculitis leucocitoclástica en biopsia de piel | BZE orina + | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 40 a | Lesiones necróticas en región posterior de brazos, anterior de muslos y pabellón auricular | Anemia Leucocitosis con neutrofilia Injuria renal aguda ANCA + | Vasculitis leucocitoclástica en biopsia de piel | N/R | N/R |
| | | Cl. cocaína inh. | Varón 36 a | Necrosis extensa de pabellones auriculares, mejillas, nariz y miembro superior izquierdo | Anemia, leucopenia sin neutropenia Injuria renal aguda ANCA MPO, ANA y aFL + | Necrosis epidérmica asociada a vasculitis con trombos fibrinoides en biopsia de piel | BZE orina + | N/R |
| Salehi et al., 2017 | EEUU | Cl. cocaína | Varón 58 a | Rash cutáneo pruriginoso y doloroso en miembros; | Leucopenia Aumento de PCR | Inflamación aguda y crónica de | LEV orina + | N/R |

| Estudios | País/es | Tipo de cocaína o derivado y vía de consumo* | Reporte de caso/s** | Manifestaciones clínicas/complicaciones** | Laboratorio*** | Histopatología | Toxicología analítica**** | Análisis de la sustancia consumida (si corresponde) |
|--------------------------|---------|--|---------------------|---|---------------------------------|--|---------------------------|---|
| | | inh. | | poliartralgias, edema articular en 5ª articulación interfalángica proximal izq., rodillas y tobillos; lesiones cutáneas purpúricas en brazos y piernas, bilaterales | | dermis, inflamación perivascular y vasculitis en dermis profunda y celular subcutáneo en biopsia de piel | COC orina + | |
| Khan et al., 2018 | EEUU | Cl. cocaína I/R | Varón 59 a | Fiebre, eritema faríngeo; dolor y distensión abdominal, diarrea con sangre | Neutropenia Acidosis láctica | Ulceración y necrosis mucosa y transmural: alteraciones isquémicas en biopsia de intestino grueso (ciego, sigmoides y recto) | COC orina + | N/R |

*Cl. Cocaína=clorhidrato de cocaína; Inh=inhalada; I/V=intravenosa; I/R=intrarrectal; N/R=no reportado/a.

** a=años; RNM=resonancia nuclear magnética; LCR=líquido cefalorraquídeo; LEM=leucoencefalopatía multifocal; MMII=miembros inferiores; MMSS=miembros superiores.

***ANCA=anticuerpos anticito plasma de neutrófilos; pANCA=anticuerpos anticito plasma de neutrófilos perinucleares; ANCA MPO=anticuerpos anticito plasma de neutrófilos antimieloperoxidasa; ANA=anticuerpos antinucleares; Anti-ADNdc=anticuerpos antiADN de doble cadena; Anti-PR3=anticuerpos antiproteinasa 3; aFL=anticuerpos antifosfolípidos.

***BZE=benzoilecgonina; COC=cocaína; LEV=levamisol.

5.1.2. ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales tales como lidocaína, benzocaína, procaína han sido descritos como adulterantes de la cocaína, particularmente bajo la forma de clorhidrato. La adulteración en general se produce con el fin de contrarrestar la pérdida de potencia secundaria a la presencia de otros adulterantes sin acción farmacológica (talco, azúcar, entre otros). Los adulterantes imitan el efecto adormecedor de mucosas (nasal, bucal) que puede ocasionar la cocaína por su efecto vasoconstrictor. Dicha anestesia local tiende a facilitar un consumo de una mayor dosis de cocaína (Saraghi & Hersh, 2014).

En el estudio de Chasin et al. (2003), fueron analizadas 172 muestras de sangre y orina, siendo 48 de individuos vivos y 124 de fallecidos, todos con un evento médico legal involucrado. Este estudio pretendió utilizar las informaciones de análisis en material incautado (cocaína) para establecer un paralelo con los hallazgos en las matrices biológicas también analizadas. En el análisis de las matrices biológicas (sangre y orina), la incidencia de lidocaína se dio en 43% de las muestras con valores entre 0,3 y 28,0 µg/ml en sangre total y 2,7 y 131,0 µg/ml en orina. Las historias clínicas y registros médicos de los casos analizados no hacían referencia al uso de lidocaína durante la estadía en el hospital, lo que mostró la lidocaína como adulterante de cocaína.

Otra estudio en Brasil aplicó la metodología desarrollada en muestras de humor vítreo de víctimas fatales de diferentes muertes violentas, tales como siniestros de tránsito, homicidios, suicidios, asaltos, entre otros, siendo que, en una de ellas, relacionada con homicidio, fue encontrada lidocaína junto con cocaína y sus metabolitos, lo que podía ser debido al uso de cocaína adulterada (Costa, 2008).

Los anestésicos locales pueden potenciar efectos tóxicos de la cocaína, tales como arritmias cardíacas o convulsiones (Schwartz & Kaufman, 2015). Existe un caso letal en el cual se planteó el efecto cardiotoxico luego del consumo de cocaína adulterada con lidocaína por vía intravenosa (Barbera et al., 2013). Una complicación secundaria a la exposición a anestésicos locales en adulteraciones de cocaína es la metahemoglobinemia, síndrome clínico dado por la presencia de una forma aberrante de hemoglobina (metahemoglobina), como resultado de la oxidación del hierro del grupo hemo de su estado ferroso (Fe^{2+}) a su estado férrico (Fe^{3+}). Este cambio en su estructura ocasiona una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos (anoxia de transporte). La metahemoglobinemia puede constituir un cuadro clínico de gravedad

que puede ser letal. La cianosis puede ser la manifestación clínica inicial o predominante. Se acompaña de una coloración grisácea de piel, la sangre es de color marrón, y de acuerdo a la severidad puede ocasionar cefaleas, mareos, disnea, depresión de conciencia, coma y convulsiones. El tratamiento antidótico se basa en la administración de azul de metileno (Price, 2015; Curry & Kang, 2017).

La metahemoglobinemia por consumo de drogas ha sido descrita en casos de adulteraciones de cocaína y por consumo de nitritos volátiles (*poppers*) (Hunter, et al., 2011).

Existen otros adulterantes de la cocaína que pueden ocasionar metahemoglobinemia, como la fenacetina (Price, 2015; Curry & Kang, 2017).

Algunos autores plantean que en algunos casos donde se ha comprobado la existencia de un adulterante causante de este síndrome clínico, no se han buscado el resto de adulterantes que pueden ocasionarlo. La asociación de más de un adulterante de este tipo podría incrementar el riesgo de metahemoglobinemia (Hunter et al., 2011).

La metahemoglobinemia por consumo de cocaína adulterada con anestésicos locales ha sido reportada en la literatura científica internacional (Chakladar et al., 2010). En un caso mortal se identificó más de un agente: lidocaína, benzocaína y fenacetina (Matthews, Oladapo & Morgan, 2009).

5.1.3. FENACETINA

La fenacetina es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), prohibido en 1980 para su uso comercial debido a su efecto nefrotóxico y carcinogénico (Cosby, 2014; Grosser, Smyth & Fitzgerald, 2018). El uso de fenacetina bajo forma de automedicación a altas dosis como analgésico se ha asociado a nefropatías túbulo-intersticiales y a cáncer de riñón y vejiga (Cole et al., 2010).

Este adulterante se utiliza para potenciar el sabor amargo del clorhidrato la cocaína y mejorar su aspecto. La fenacetina le confiere brillo a la mezcla (Raverta et al., 2016). En referencia a este hecho, en Argentina desde el año 2015 existen reportes de la existencia de una forma de cocaína denominada “alita de mosca”, en polvo blanco cristalino, conteniendo 80 % de clorhidrato de cocaína y 20 % de fenacetina (Jones, Suarez Ordoñez & Browne, 2015).

En relación a la fenacetina como adulterante de cocaínas fumables, existe evidencia experimental de que la fenacetina es fumada junto con la pasta base de cocaína y es absorbida por vía pulmonar a la circulación sistémica, encontrándose en plasma y orina de consumidores de cocaínas fumables (Sena et al., 2017; Abin-Carriquiry et al., 2018).

A diferencia de lo que ocurre con otros adulterantes (levamisol, anestésicos locales), no se conoce hasta el momento un mecanismo que explique el motivo por el cual la fenacetina es utilizada como adulterante de la cocaína. Si bien se reportó que la fenacetina podría activar mecanismos relacionados con el efecto reforzador de drogas estimulantes (Abbott & Hellemans, 2000), no se encontraron estudios que evidencian su efecto sobre el sistema nervioso central y su interacción con la cocaína (Abin-Carriquiry et al., 2018).

Un estudio experimental en Brasil, basándose en un modelo predictivo con cocaínas fumables, reveló que el receptor de melatonina, el cual interviene en la regulación del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia, podría ser blanco de ambas sustancias (crack y fenacetina), lo que podría potenciar la falta de sueño en la etapa de consumo ininterrumpido de las cocaínas fumables (Castro et al., 2017).

La fenacetina puede ocasionar alteraciones hematológicas, tales como anemia hemolítica, metahemoglobinemia y sulfohemoglobinemia (Curry & Kang, 2017). Un caso mortal de metahemoglobinemia asociada a anestésicos locales y fenacetina fue descrito en el año 2009. La limitación de este reporte es que existe más de una sustancia capaz que inducir esta complicación, por lo que no se puede atribuir exclusivamente a la fenacetina (Matthews, Oladapo & Morgan, 2009).

Se reportó anecdóticamente un caso mortal de *body packer* donde se identificó cocaína adulterada con fenacetina (Fucci, 2004).

Si bien la fenacetina es un adulterante con reconocida toxicidad aguda, crónica y a largo plazo, presente en un significativo porcentaje de muestras de clorhidrato de cocaína y cocaínas fumables a nivel mundial, existen muy escasos reportes que puedan documentar efectos tóxicos en consumidores de cocaína. Una hipótesis para este hecho puede estar relacionada con la dosis y tiempo de exposición, dado que los reportes de nefrotoxicidad y su efecto carcinogénico se asocian a altas dosis por un tiempo prolongado.

5.1.4. CAFEÍNA

La cafeína es un reconocido adulterante de la cocaína (clorhidrato y cocaínas fumables). Muchos países carecen de controles sobre su comercialización que hacen de la cafeína un adulterante utilizado por su bajo costo.

Estudios experimentales han demostrado que la cafeína potencia la estimulación motora inducida por la cocaína. Estudios realizados en Uruguay demostraron que la cafeína puede incrementar la acción psicoestimulante de la pasta base de cocaína y su efecto reforzador positivo, lo cual tendría implicancias en su potencial adictivo (Meikle et al., 2009; López-Hill et al., 2011; Prieto et al., 2012; Prieto et al., 2016; Muñiz et al., 2017;). Otros estudios han demostrado su estabilidad cuando es utilizada como una sustancia fumada, alcanzando un efecto sinérgico con la cocaína (Abin-Carriquiry et al., 2018).

Existen reportes que relacionan la adulteración de la cocaína con cafeína y mayor riesgo de alteraciones del humor, ansiedad y trastornos del sueño (Cole et al., 2011). A dosis altas la cafeína podría, a través de la estimulación simpática, potenciar los efectos tóxicos de la cocaína, al ser absorbida por cualquiera de sus vías (Hoffman, 2015).

Sena et al. (2017) demostraron la presencia de cafeína en orina de cuatro de cinco usuarios de crack estudiados en Brasil, a través del uso de micro extracción líquido-líquido basada en la solidificación de gota orgánica flotante (DLLME/SFO), seguida de análisis en cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a detector de fotodiodos (HPLC/PDA). Las concentraciones variaron entre 415,70 y 735,25 ng/ml.

5.1.5. OTROS ADULTERANTES DE LA COCAÍNA

Se han reportado efectos tóxicos por presencia de otros adulterantes en la cocaína.

En el año 2005, el EMCDDA y el Sistema de Alerta Temprana de REITOX (*Réseau Européen d'Information sur les Drogues et les Toxicomanies*, por su sigla en francés) en Europa reportaron la aparición de intoxicaciones agudas graves relacionadas a la adulteración de cocaína con **atropina**. Reportes de Italia, Holanda, Francia y Reino Unido mostraron numerosos casos de intoxicaciones agudas caracterizadas por manifestaciones clínicas resultantes de la asociación cocaína/atropina: midriasis, taquicardia, hipertensión arterial, agitación, convulsiones, confusión, alucinaciones y psicosis aguda.

El **diltiazem** es un fármaco con efecto antiarrítmico, antiisquémico y antihipertensivo. Autores plantean que su uso podría estar relacionado a “atenuar” efectos tóxicos cardiovasculares de la cocaína. Sin embargo existen estudios experimentales de fines de la década de 1980 que evidencian mayor toxicidad (Derlet & Albertson, 1989), así como estudios clínicos que muestran una mayor prevalencia de efectos tóxicos cardíacos y alucinaciones (posiblemente por hipoxemia) cuando la cocaína es adulterada con diltiazem (Brunt et al., 2009).

La **hidroxicina** es un antihistamínico utilizado como antialérgico, reportado como adulterante de la cocaína desde hace más de una década (Fucci, 2007). Posee efecto anticolinérgico, que puede potenciar los efectos secundarios a la estimulación simpática de la cocaína (Kudlacek et al., 2017a). Como adulterante, la hidroxicina se ha asociado a arritmias cardíacas y alucinaciones (Brunt et al., 2009; Knuth et al., 2018).

Existen escasos reportes de adulteraciones de cocaína con **raticidas superwarfarínicos (brodifacoum, bromadiolone)**, cuyo efecto anticoagulante prolongado ocasionaron sangrados que se manifestaron como epistaxis, otorragia y hematuria (Waijen, Hayes & Leonardo, 2001; Otero et al., 2012).

La **fenitoína**, fármaco antiepiléptico, ha sido reportado como adulterante de la cocaína. Existe un reporte de caso de intoxicación aguda por cocaína que se acompaña de algunas manifestaciones clínicas propias de toxicidad aguda por fenitoína (ataxia, disartria, confusión, nistagmus) y niveles plasmáticos elevados (Roldan, 2014).

La **dipirona**, fue prohibida como analgésico y antipirético en algunos países por el riesgo de efectos adversos de la esfera hematológica (agranulocitosis, neutropenia) que puede ocasionar tanto este fármaco como otro derivado pirazolónico, la **aminopirina** (Browne Jr., 2015; Isaacs, Harper & Miller, 2017). Existe evidencia de que tanto la dipirona como la aminopirina son adulterantes de la cocaína. Si bien no se encontraron reportes de casos en el período de revisión que demuestren imputabilidad de estas sustancias en efectos tóxicos de consumidores de cocaína, esta adulteración aumentaría el riesgo de las complicaciones hematológicas descritas.

El uso de **paracetamol** como adulterante de la cocaína incrementaría el riesgo de hepatotoxicidad por cocaína (Browne Jr., 2015; Grosser, Smyth & Fitzgerald, 2018).

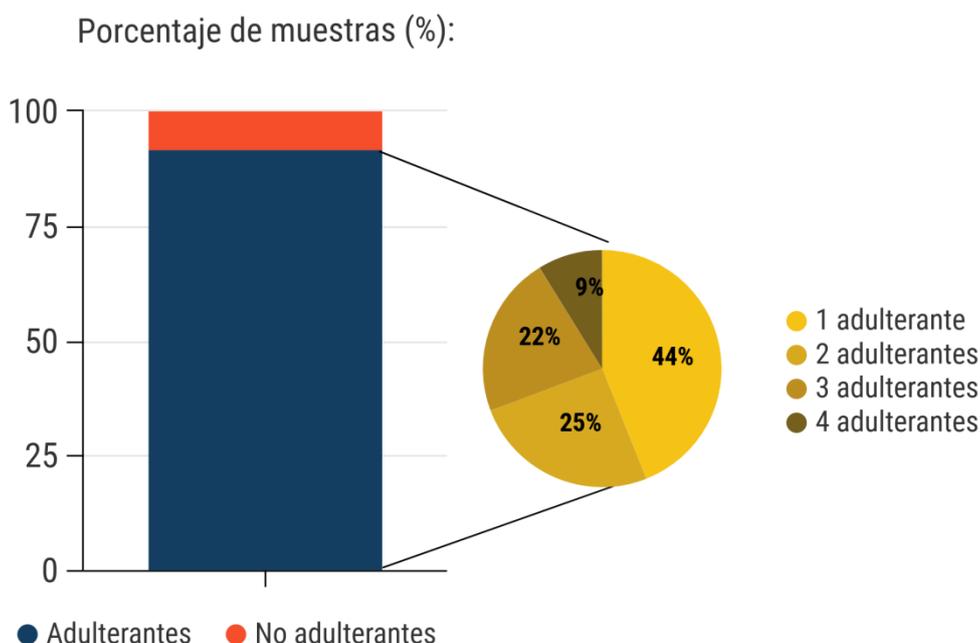
Existen casos reportados de asociaciones de cocaína con **fentanilo** en una misma sustancia, hecho que podría corresponder a una adulteración o a la sustitución de heroína por fentanilo y sus análogos. En lo que respecta al primer caso, entre el 15 y 18 de julio del año 2016, se reportó un incremento del 170 % en el número de casos de sobredosis por opioides en un Departamento de Emergencia hospitalaria de British Columbia, Canadá (n=43 en cuatro días), donde más de la mitad de los pacientes presentaban antecedentes de consumo reciente de crack, el cual había sido adulterado por **furanil fentanilo** (Klar et al., 2016). Por otra parte, en Estados Unidos la DEA reportó, en algunos Estados como Pensilvania, un incremento de casos letales relacionados al uso de cocaína con fentanilo (17 % en el 2016 a 33 % en el 2017), por la presencia de muestras incautadas con ambas sustancias. En este contexto se plantearon diversas hipótesis: usuarios que recibieron fentanilo o fentanilo/cocaína en lugar de la heroína, no conociendo este hecho, o algunos que efectivamente buscan el consumo de fentanilo (DEA, 2018b).

En los últimos años se han hallado **estimulantes de tipo anfetamínicos como MDMA (metilendioximetanfetamina), cationas sintéticas y 2 C-B**, cuyos efectos tóxicos se describirán en detalle más adelante. La adulteración de cocaína con este tipo de sustancias incrementa el riesgo de sobredosis con mayor efecto simpaticomimético (Kudlacek et al., 2017b).

En un estudio realizado en un proyecto de la CICAD, fueron analizados en cabello de usuarios de cocaína fumable los adulterantes encontrados en las muestras retenidas en la calle en los diferentes Estados y de la Policía Federal de Brasil; incluyeron las sustancias aminopirina, benzocaína, fenacetina, hidroxicina, levamisol, lidocaína y procaína. La caracterización de los resultados fue realizada a través del bioindicador de uso de la cocaína fumable, anhidroecgonina-metil-ester, considerado como el metabolito necesario para la inclusión de muestra en el experimento. Los resultados analíticos de muestras de cabello para verificación del uso de cocaína fumable, así como de la caracterización de los adulterantes mostraron que, en un total de 50 muestras, en 91,7% se detectaron adulterantes. Los niveles y frecuencia de detección para cada uno de los adulterantes fueron: hidroxicina (0,4 ng/mg, 3,3%), benzocaína (1,1 ng/mg, 6,7%), procaína (1,2 ng/mg, 8,3%), aminopirina (2,6 ng/mg, 15,0%), lidocaína (7,7 ng/mg, 21,7%), levamisol (2,1 ng/mg, 46,7%) y fenacetina (6,7 ng/mg, 78,3%). Se detectó fenacetina por sí solo en 36,7% y en combinación con levamisol en 35,0% de

las muestras analizadas. Se detectó un único adulterante en 40% de las muestras y combinaciones simultáneas de 2, 3 y 4 adulterantes fueron detectadas en 23,3%, 20,0% y 8,3%, respectivamente, como muestra la **Figura 6** (Raverta et al., 2016).

Figura 6: Porcentaje de muestras de cabello de usuarios de cocaínas fumables positivas para adulterantes, y número de adulterantes en cada muestra



Pawlik et al. (2015) estudiaron la presencia de adulterantes en sangre de cavidades cardíacas, sangre venosa femoral y tejido pulmonar, en 11 casos forenses de consumidores de cocaína. Fueron detectados fenacetina, lidocaína, diltiazem, levamisol e hidroxicina, destacándose sus elevadas concentraciones en pulmón.

Knuth et al. (2018) analizaron 10 muestras forenses de tejido cerebral en el cual se detectó la presencia de cocaína. En estas muestras, se reportó además la presencia de levamisol, lidocaína, hidroxicina y fenacetina. Tanto levamisol como hidroxicina se encontraron a altas concentraciones.

5.2. ADULTERACION DE DROGAS DE SINTESIS Y NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

El MDMA posee efecto agonista serotoninérgico, que se explica por estimulación de la liberación e inhibición de la recaptación presináptica de serotonina, además de presentar una acción inhibitoria de la actividad de la enzima monoamino oxidasa A (MAO-A),

responsable de la degradación de serotonina. También ejerce un efecto agonista sobre los receptores 5 HT 2A. El MDMA aumenta también la síntesis de dopamina y la liberación de norepinefrina. De esta manera, se acumula la serotonina, norepinefrina y dopamina en los espacios sinápticos (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España, 2011). En la **Tabla 8** se detallan los síndromes tóxicos causados por drogas estimulantes.

Las propiedades entactógenas (aumento de la empatía con el entorno e intensificación de percepciones sensoriales) se explican por un mecanismo mixto de acción serotoninérgica y dopaminérgica.

Es frecuente la adulteración de las pastillas con otros ETA con mayor potencia serotoninérgica y la asociación del consumo de otras drogas tales como alcohol y cocaína. Estas prácticas así como las condiciones de baile intenso, ambientes cerrados o mal ventilados incrementan el riesgo de complicaciones agudas por el consumo de MDMA. Las metoxianfetaminas como la PMA y PMMA presentan una mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos 5 HT 2A (Jang, 2015).

El síndrome serotoninérgico por ETA se caracteriza por trastorno de la conciencia (en general inquietud o excitación psicomotriz) acompañado de alteraciones neuromusculares (hipertonía, trismus, convulsiones) y disautonomías, inicialmente taquicardia e hipertensión arterial con riesgo de colapso cardiovascular. La hipertermia es un signo frecuente por acción tóxica directa y por las condiciones ambientales referidas. Otras complicaciones son la deshidratación, rabdomiólisis, injuria renal aguda y coagulación intravascular diseminada (Sternbach, 1991; Dunkley et al., 2003; Boyer & Shannon, 2005; Isbister, Buckley & Whyte, 2007).

Se describen casos letales con hiponatremia secundaria al efecto tóxico de ETA y a la ingesta abundante de agua sin la reposición de sales minerales (Balanzó Fernández & Martínez Poveda, 2002; Galicia, Alonso & Nogué, 2014; Jang, 2015).

Los síndromes tóxicos producidos por drogas estimulantes (cocaína, feniletilaminas) se detallan en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Síndromes tóxicos en caso de sobredosis por drogas estimulantes

| Síndrome simpaticomimético | Síndrome serotoninérgico |
|---|--|
| Midriasis | Trastornos de conciencia |
| Taquicardia | - excitación, confusión, coma |
| Hipertensión arterial | |
| Arritmias cardíacas | Trastornos de la actividad muscular |
| Dolor torácico (isquemia miocárdica por vasoespasm coronario) | - rigidez, mioclonias, trismus, convulsiones |
| Infartos o hemorragias cerebrales | |
| Temblor | Disautonomías |
| Convulsiones. | - hipertermia, cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, sialorrea, vómitos y diarrea, incontinencia urinaria |

Los adulterantes de éxtasis y MDMA incrementan el riesgo de intoxicación aguda por diversos mecanismos. Estos adulterantes pueden:

- potenciar el efecto tóxico de MDMA (por estimulación adrenérgica/noradrenérgica y/o serotoninérgica).
- pueden presentar un inicio del efecto más tardío o no poseer los mismos efectos “buscados” (entactógenos), lo que conduce a un consumo de mayor dosis.

Describiremos algunos de estos adulterantes en los cuales se han reportado casos o serie de casos con efectos tóxicos e incluso letales (**Tabla 9**). En ocasiones son varios los individuos afectados por consumo de la misma sustancia, diferente al MDMA.

5.2.1. PMA y PMMA

La PMMA no produce los efectos psicoactivos típicos del MDMA, como la empatía, sensación de introspección y de bienestar consigo mismo y con los demás. Los usuarios de MDMA, esperando dichos efectos, pueden asumir que la dosis es muy baja y consumir más pastillas. Este hecho sumado a su mayor latencia en el inicio de acción se ha asociado a reportes de casos letales. Los efectos pretendidamente “buscados” se alcanzan al mismo tiempo que los efectos tóxicos. Se ha reportado además una mayor

acción serotoninérgica con PMA y PMMA (WHO Expert Committee on Drug Dependence, 2015).

Entre los casos letales reportados de consumo de pastillas de MDMA sustituidas por PMA/PMMA o adulteradas con estas sustancias, se describieron alucinaciones, convulsiones, taquicardia e hipertensión arterial, arritmias cardíacas, alteraciones en el electrocardiograma sugestivas de isquemia miocárdica, hipertermia, rabdomiólisis, injuria renal aguda, falla hepática y distrés respiratorio (Becker et al., 2003; Caldicott et al., 2003; Johansen et al., 2003; Refstad, 2003). En algunos casos la presentación clínica fue una falla multiorgánica secundaria a un síndrome serotoninérgico (Lurie et al., 2012; Vevelstad et al., 2012; Nicol et al., 2015).

Existe una elevada mortalidad en reportes de serie de casos, involucrando PMA/PMMA en el mismo contexto y escenario de consumo (Caldicott et al., 2003; Nicol et al., 2015; WHO Expert Committee on Drug Dependence, 2015).

En muchos casos la muerte ocurrió en el mismo sitio donde se consume la sustancia o en la ambulancia camino a un hospital. Esto da cuenta de la rapidez en la instalación del cuadro y en la agravación de los efectos tóxicos y complicaciones secundarias al consumo de metoxianfetaminas (Nicol et al., 2015).

Los exámenes de laboratorio mostraron alteraciones tales como hipoglicemia, hiper o hiponatremia, hiper o hipopotasemia, hipocalcemia, elevación de la creatinfosfokinasa por daño muscular, así como alteraciones que evidencian injuria renal y/o hepatitis tóxica (Caldicott et al., 2003; Refstad, 2003; Nicol et al., 2015).

La toxicología analítica evidencia la presencia de PMA y PMMA en orina, sangre u órganos en casos forenses, en ocasiones asociada a la presencia de MDMA, alcohol o metabolitos de otras drogas (cocaína) (Becker et al., 2003; Lurie et al., 2012). Sin embargo en algunos casos solo se evidencia la presencia de las metoxianfetaminas referidas (Caldicott et al., 2003; Refstad, 2003).

Existe evidencia a través de estos reportes de caso y serie de casos que la sustitución y/o adulteración de MDMA por PMA/PMMA incrementa significativamente el riesgo de sobredosis y de muerte.

Consecuentemente, se han reportado presentaciones en pastillas y cristales (molly) con elevado contenido en MDMA (Head, 2016; Sistema de Alerta Temprana en Drogas en

Uruguay, 2018). El incremento del grado de pureza se asocia a mayor riesgo de sobredosis por MDMA.

5.2.2. CATINONAS SINTÉTICAS

Algunas catinonas sintéticas han sido detectadas en adulteraciones o sustituciones de éxtasis o MDMA. Se han descrito casos letales por síndrome serotoninérgico involucrando metilona y butilona (Warrick et al., 2012). Un estudio con 48 individuos que asistieron a una fiesta de música electrónica en los cuales se analizaron muestras de pelo, demostró que, en aquellos que referían nunca haber consumido catinonas sintéticas ni otra NSP diferente al MDMA, 41.2% presentaban un test positivo para butilona, metilona, así como alfa-PVP o alfa-pyrrolidinovalerofenona, conocida también como “flakka” (Palamar et al., 2016).

5.2.3. PIPERAZINAS

Se han descrito casos de intoxicaciones agudas por piperazinas, por sustitución de MDMA en pastillas de éxtasis, caracterizados por agitación, síntomas disociativos, taquicardia, hipertensión arterial (como consecuencia de la estimulación simpática), bruxismo y convulsiones (Wood et al., 2007, 2008).

5.2.4. OTROS

A) Cafeína

La cafeína es un adulterante frecuentemente reportado como adulterante de MDMA. En modelos experimentales se ha demostrado que la co-administración de cafeína aumenta significativamente la toxicidad aguda por MDMA en ratas, con efectos como hipertermia y taquicardia, e incremento de la mortalidad. Se plantea además que la cafeína podría incrementar la neurotoxicidad a largo plazo inducida por MDMA y mediada por serotonina (Vanattou-Saïfoudine, McNamara & Harkin, 2012).

B) Derivados de las 2 C feniletilaminas

Se reportó el caso de un adulto que ingirió 1 capsula de éxtasis que contenía fluoroanfetamina y 25C-NBOMe en lugar de MDMA, presentando convulsiones. Se detectaron ambas sustancias en las cápsulas incautadas (ACTINOS, 2016; UNODC, 2017c).

C) Brodifacoum como adulterante de cannabinoides sintéticos

En el primer semestre de 2018 se ha reportado en el Estado de Illinois, EEUU, una serie de casos que presentaron elementos de síndrome hemorrágico (hematomas fáciles, sangrados importantes ante heridas menores, gingivorragias, hematemesis, enterorragia, hematuria) y aumento del INR, con noción de consumo de cannabinoides sintéticos, en ausencia de exposición a cumarínicos conocidos. En parte de esta serie pudo detectarse brodifacoum en sangre; es un rodenticida superwarfarínico de elevada potencia anticoagulante y vida media muy prolongada, que fue reconocido como adulterante de los cannabinoides sintéticos (Centers for Disease Control and Prevention, 2018; Moritz et al., 2018).

Tabla 9: Reportes de caso o serie de casos de adulteraciones de éxtasis y nuevas sustancias psicoactivas

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia “consumida” y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones **** | Laboratorio ***** | Histopatología | Toxicología analítica ***** | Análisis de la sustancia consumida |
|---|----------------|--|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------|---|--|---|
| Becker et al., 2003 (Caso forense) | Alemania | MDMA v/o | PMMA PMA | Varón 22 a | Alucinaciones, convulsiones, distrés respiratorio, muerte | N/R | Edema cerebral severo y congestión de órganos internos (histopatología de autopsia) | PMMA sangre + (0.85 mg/L) PMMA orina + (10.22 mg/L) PMA sangre + (0.61 mg/L) PMA orina + (6.37 mg/L) ANF sangre+ (0.21 mg/L) ANF orina + (2.39 mg/L) BZE sangre+ (<0.01 mg/L) BZE orina + (0.02 mg/L) | N/R |

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia "consumida" y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones **** | Laboratorio ***** | Histopatología | Toxicología analítica ***** | Análisis de la sustancia consumida |
|------------------------------|-----------|---|---------------------|----------------------|---|--|----------------|---|------------------------------------|
| | | | | | | | | OH (% o) sangre+ (0.46 mg/L) OH (% o) orina+ (1.18 mg/L) | |
| Caldicott et al, 2003 | Australia | MDMA v/o | PMA | Mujer 20 a | Malestar general, taquicardia, hipertensión, midriasis, nistagmus, trismus, agitación, polipnea, convulsión, hipertermia. IOT/AVM. ECG: taquicardia sinusal, depresión anterolateral del ST, inversión onda T cara inferior | Neutrofilia, CPK elevada, acidosis respiratoria leve | N/R | PMA orina + | N/R |

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia “consumida” y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones **** | Laboratorio ***** | Histopatología | Toxicología analítica ***** | Análisis de la sustancia consumida |
|--|-----------|---|---------------------|----------------------|--|-------------------|--|---|------------------------------------|
| Johansen et al., 2003 (Casos forenses) | Dinamarca | MDMA v/o | MDMA PMMA PMA | Varón 20 a | Alucinaciones, hipertermia, arritmia, paro cardiorrespiratorio, muerte | N/R | Edema pulmonar y cerebral, esplenomegalia, esclerosis leve de arterias coronarias (histopatología de autopsia) | PMMA hígado+ PMMA sangre + (3.3 mg/kg) PMA hígado+ PMA sangre + (3.4 mg/kg) MDMA sangre + (1.6 mg/kg) THC sangre + OH sangre + (0.066%) | N/R |
| | | MDMA v/o | PMMA PMA | Varón 20 a | Paranoia, espasmos musculares, coma, falla multiorgánica, muerte | N/R | Edema y vasculitis cerebral (histopatología de autopsia) | PMMA hígado+ PMA hígado+ PMA sangre + (0.02 mg/kg) ANF sangre + (0.02 mg/kg) | N/R |

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia “consumida” y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones**** | Laboratorio***** | Histopatología | Toxicología analítica***** | Análisis de la sustancia consumida |
|----------------------|---------|---|----------------------------|----------------------|---|--|--|--|------------------------------------|
| | | MDMA v/o | MDMA PMMA PMA BZE | Varón 24 a | Diaforesis, agitación, ansiedad, heteroagresividad, hipertermia, muerte | N/R | Edema cerebral severo, congestión de órganos internos (histopatología de autopsia) | PMMA hígado+ PMMA sangre + (0.68 mg/kg) PMA hígado+ PMA sangre + (0.78 mg/kg) MDMA sangre + (0.08 mg/kg) BZE sangre+ (0.08 mg/kg) OH sangre + (0.029%) | N/R |
| Refstad, 2003 | Noruega | MDMA v/o | PMMA PMA | Varón 16 a | Conductas inapropiadas (paciente hallado desnudo en bosque), hipertermia, taquicardia, midriasis, convulsiones, | Hipoglicemia Hipocalcemia Hiperpotasemia | Necrosis hepática centrolobulillar, cambios autolíticos en cerebelo (histopatología de autopsia) | PMMA sangre + PMA sangre + | N/R |

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia “consumida” y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones **** | Laboratorio ***** | Histopatología | Toxicología analítica ***** | Análisis de la sustancia consumida |
|--------------------------|----------------|--|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------|-----------------------|--|---|
| | | | | | coma. Requirió IOT (por persistencia de convulsiones). Fibrilación ventricular, muerte | | | | |
| Wood et al., 2007 | Reino Unido | MDMA v/o ANF | BZP | Mujer 18 a | Colapso, convulsión, agitación, midriasis, taquicardia, hipertensión. 12 horas posteriormente, asintomática. | N/R | N/R | BZP sangre + (2.5 mg/L) | BZP + |
| Wood et al., 2008 | Reino Unido | MDMA v/o | TFMPP BZP | Varón 18 a | Malestar general, euforia, náuseas, debilidad, síntomas disociativos, agitación, bruxismo, taquicardia, midriasis, clonus | N/R | N/R | TFMPP sangre+ (0.0467 mg/L) TFMPP orina + BZP sangre + (0.263 mg/L) BZP orina + | N/R |

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia “consumida” y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones **** | Laboratorio ***** | Histopatología | Toxicología analítica ***** | Análisis de la sustancia consumida |
|---------------------------|---------|---|---------------------|---|---|-------------------|----------------|--|------------------------------------|
| | | | | | inducible | | | | |
| | | MDMA v/o | TFMPP BZP | Varón 18 a | Agitación, ansiedad, síntomas disociativos, bruxismo, taquicardia, midriasis, clonus inducible | N/R | N/R | TFMPP sangre+ (0.0467 mg/L) TFMPP orina + BZP sangre + (0.263 mg/L) BZP orina + | N/R |
| | | MDMA v/o | TFMPP BZP | Varón 19 a | Náuseas, vómitos, malestar general, dificultad para caminar, síntomas disociativos, verborrea, taquicardia leve, midriasis. | N/R | N/R | TFMPP sangre+ (0.0467 mg/L) TFMPP orina + BZP sangre + (0.263 mg/L) BZP orina + | N/R |
| Lurie et al., 2011 | Israel | N/R | PMMA PMA | Serie de 29 casos: 24 fatales (edad promedio: | Cefaleas, temblores, convulsiones, midriasis, coma, diaforesis, falla | N/R | N/R | PMMA sangre + (2.72 mg/L) PMMA orina + (2.72 mg/L) | |

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia “consumida” y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones **** | Laboratorio ***** | Histopatología | Toxicología analítica ***** | Análisis de la sustancia consumida |
|-----------------------------|---------|---|----------------------|----------------------|---|--|---|---|------------------------------------|
| | | | | 27 +/-5 a) | respiratoria aguda, arritmias, IAM, hipertermia, rabdomiólisis, falla renal aguda, injuria hepática | | | PMA sangre + (0.35 mg/L) PMA orina + (0.35 mg/L) MDMA sangre + + MDA sangre + Cl. cocaína sangre + Efedrina/pseudo efedrina sangre + + THC sangre + Derivados de catinonas sangre + + Opiáceos | |
| Warrick et al., 2011 | EEUU | MDMA v/o | Metilona Butilona | Mujer 24 a | Fiebre, coma, taquicardia, polipnea, | Hipernatremia, hipopotasemia, CPK elevada, | Coagulopatía generalizada Esteatosis | Metilona orina + Butilona orina + | Polvo extraído de 1 cápsula: |

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia “consumida” y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones**** | Laboratorio***** | Histopatología | Toxicología analítica***** | Análisis de la sustancia consumida |
|------------------------|---------|---|--------------------------|--|--|--|---|--|---|
| | | | | | hipertensión, temblores, midriasis hiperreflexia, clonus sostenido, CID, acidosis láctica, falla multiorgánica, muerte. Causa de muerte: síndrome serotoninérgico | acidosis láctica, insuficiencia renal, anemia, plaquetopenia, transaminasas elevadas, fibrinógeno descendido | hepática Encefalopatía anóxica (histopatología de autopsia) | | Peso total: 619 mg Metilona + (422 mg) Butilona + (53 mg) |
| Vevelstad et al., 2012 | Noruega | MDMA v/o | PMMA PMA MA ANF | Serie de 34 casos: 12 casos fatales (edad promedio: 30 años) | Hipertermia, temblores, hiperactividad, espasmos musculares, convulsiones, alucinaciones, paro cardiaco, coma, falla multiorgánica, muerte. Causa de muerte: síndrome | N/R | Edema pulmonar y congestión de otros órganos, hemorragia de mucosa nasal y gástrica, hemorragias petequiales en varios órganos (histopatología de autopsia) | PMMA sangre + (2.02 mg/L) PMA sangre + (0.09 mg/L) MA sangre + (0.13 mg/L) ANF sangre + (0.05 mg/L) | N/R |

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia “consumida” y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones **** | Laboratorio ***** | Histopatología | Toxicología analítica ***** | Análisis de la sustancia consumida |
|--------------------|---------|---|----------------------------------|--|--|--|----------------|--|------------------------------------|
| | | | | | serotoninérgico y actividad catecolaminérgica excesiva | | | | |
| | | MDMA v/o | PMMA PMA MA ANF | 22 casos no fatales (edad promedio: 27 años) | N/R | N/R | N/R | PMMA sangre + (0.10 mg/L) PMA sangre + (0.01 mg/L) MA sangre + (0.43 mg/L) ANF sangre + (0.19 mg/L) | N/R |
| Nicol et al., 2015 | Canadá | MDMA v/o Cl. cocaína inh. | PMMA MDMA COC BZE MA | Serie de 27 casos fatales (edad promedio: 24 años) | Taquicardia, polipnea, insuficiencia respiratoria, hipertermia, falla multiorgánica, arritmias, shock, paro cardíaco, muerte. En 17 pacientes: | Hiperpotasemia, creatininemia elevada, AST elevada, CPK elevada, Hipoglicemia, Injuria hepática, coagulopatía. | N/R | PMMA sangre + (2.84 mg/L) Otras sustancias sangre + PMA, MDMA, MDA, MA, ANF, COC, BZE | N/R |

| Estudio | País/es | Tipo de sustancia “consumida” y vía de consumo* | Sustancia hallada** | Reporte de caso/s*** | Manifestaciones clínicas/ Complicaciones **** | Laboratorio ***** | Histopatología | Toxicología analítica ***** | Análisis de la sustancia consumida |
|-----------------------------|-----------|--|-------------------------------|---------------------------------------|---|--|----------------|---|--|
| | | | | | síndrome serotoninérgico | | | | |
| Palamar et al., 2016 | EEUU | MDMA v/o, polvo y cristales, sales de baño desconocidas, etcatinona, metcatinona | MDMA Butilona Metilona | Serie de 48 casos (edades: 18 a 25 a) | N/R | N/R | N/R | MDMA pelo + Butilona pelo + Metilona pelo + Alfa-PVP pelo + 5/6-APB pelo + 4-FA pelo + | N/R |
| ACTINOS 2016 | Australia | MDMA v/o | Fluoroanfetamina 25C-NBOMe | Adulto, N/R | Convulsiones | N/R | N/R | N/R | Cápsulas: Fluoroanfetamina 25C-NBOMe |
| Moritz et al., 2018 | EEUU | Cannabinoides sintéticos | Brodifacoum | Serie de 4 casos, N/R | Síndrome hemorrágico inexplicado | INR entre 5 a mayor a 20 (normal: menor a 1.1) | N/R | N/R | Brodifacoum |

* MDMA=3,4-metilendioximetanfetamina (éxtasis); Cl. Cocaína=clorhidrato de cocaína; ANF=anfetamina; v/o=vía oral; inh=inhalada.

** PMA=parametoxianfetamina; PMMA=parametoximetilanfetamina; BZE=benzoilecgonina; COC=cocaína; MA=metanfetamina; MDAI=5,6-Metilendioxi-2-aminoindano; 2-AI=2-Aminoindano; BZP=1-benzilpiperazina, TFMPP=1-(3-trifluorometilfenil) piperazina.

*** a=años de edad.

**** IOT=intubación orotraqueal; AVM=asistencia ventilatoria mecánica; ECG=electrocardiograma; CID=coagulación intravascular diseminada; N/R=no reportado/a.

***** CPK=creatinfosfoquinasa; AST=aspartato aminotransferasa.

***** OH=etanol; THC=tetrahidrocannabinol; MDA=metilenodioxianfetamina; Alfa-PVP=alfa-Pirrolidinovalerofenona 5/6-APB (1-(benzofuran-5-yl)-propan-2-amine and 1(benzofuran-6-yl)-propan-2-amine; 4-FA=4-fluoroanfetamina.

5.3. ADULTERACION DE OPIO, OPIACEOS Y OPIOIDES

5.3.1. Adulteración del opio y efectos sobre la salud

Existen numerosos reportes de toxicidad por plomo en consumidores de opio. Autores destacan la contaminación y adulteración del opio por el plomo como uno de los mayores problemas de salud en consumidores crónicos en países de Medio Oriente como Irán (Alinejad et al., 2018).

Se han reportado niveles de plomo en sangre más elevados en consumidores de opio comparados a un grupo control de no consumidores en una misma zona en Teherán. Diversos autores han descrito reportes de caso o series de casos de intoxicación por plomo con niveles de plomo en sangre muy elevados, con medias de 80 microgramos/dl, así como varios reportes con niveles muy superiores a 100 microgramos/dl (Jalili & Azizkhani, 2009; Hayatbakhsh et al., 2017; Alinejad et al., 2018; Soltaninejad & Shahina, 2018).

Existe una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de plomo en sangre y la forma de consumo o vía de ingreso del opio al organismo, siendo más elevados cuando el opio es ingerido en comparación con el fumado. También se han reportado niveles de plomo en sangre más elevados cuanto mayor es la dosis de opio consumida. Los estudios en relación a niveles de plomo en sangre y asociación con el tiempo de consumo son controvertidos (Alinejad et al., 2018; Soltaninejad & Shahina, 2018).

En la provincia de Kerman, Irán, un estudio evaluó, en el primer semestre del año 2016, a 249 consumidores de opio, en su mayoría por ingesta (71,9 %), con niveles de plomo en sangre en rango de 51,7 a 119 microgramos/dl, media de 80 microgramos/dl, y manifestaciones clínicas prevalentes como cólico abdominal (86,9 %), constipación (75,8 %) y anorexia (71,5 %) (Hayatbakhsh et al., 2017).

Niveles de plomo en sangre por encima de 80 microgramos/dl se asocian con anemia de difícil tratamiento, enfermedad renal, polineuropatía, síntomas digestivos y alteraciones neurocomportamentales severas (Alinejad et al., 2018). Intoxicaciones agudas con niveles mayores a 100 microgramos/dl han sido reportadas, caracterizadas por

encefalopatía grave, con convulsiones y coma, y en algunos casos muerte (Soltaninejad & Shahina, 2018).

El plomo puede afectar a los hijos de madres consumidoras de opio, ya sea por exposición intrauterina o a través de la lactancia. Como contaminante ambiental, un niño/a puede verse expuesto/a involuntariamente a plomo por inhalación del humo generado por la combustión del opio fumado en su hogar o vivienda (Alinejad et al., 2018).

En relación al talio como adulterante del opio, se han reportado casos de taliotoxicosis. Un estudio de 150 consumidores crónicos de opio en Irán reveló la presencia de talio en orina en un 15 % de los casos; los niveles de talio en orina de los consumidores crónicos de opio fueron más elevados en comparación con un grupo control. Algunos de estos individuos presentaban manifestaciones clínicas compatibles con toxicidad por talio, como ataxia, sudoración y constipación (Ghaderi et al., 2015).

5.3.2. Adulterantes de la heroína y efectos sobre la salud

El tipo de adulterante de heroína es un factor que incide en la probabilidad de desarrollar complicaciones, que en algunos casos pueden ser letales.

Un estudio realizado en la ciudad de Viena, Austria, mediante el análisis de 415 muestras de heroína incautadas en 1999, reveló una pureza que oscilaba entre 0 y 47 %, con diluyentes como lactosa y predominancia de cafeína y paracetamol como adulterantes. Los autores no encontraron relación entre las muertes relacionadas con heroína y la presencia de adulterantes (Risser et al., 2007). La evolución en el tiempo de los adulterantes o modalidades utilizadas incrementó significativamente la morbilidad y mortalidad atribuible a algunos adulterantes, como el fentanilo y derivados en la última década (DEA, 2016b).

5.3.2.1. CLENBUTEROL

El clenbuterol es un agonista beta 2- adrenérgico, prohibido en países como EEUU para uso humano, pero utilizado como broncodilatador veterinario, por ejemplo en caballos. Aquellos individuos que practican fisicoculturismo lo han utilizado por sus efectos simpaticomiméticos, anabólicos y lipolíticos, solo o asociado a esteroides androgénicos. La intoxicación aguda por clenbuterol puede ocasionar náuseas, vómitos, taquicardia,

hipotensión arterial, hiperglicemia, hipokaliemia y acidosis metabólica con hiperlactacidemia (Hoffman, Kirrane & Marcus, 2008; Wingert et al., 2008).

Se han descrito brotes de casos de adulteraciones de heroína a partir del año 2005 (Centers for Disease Control and Prevention, 2005), en los cuales usuarios de heroína por vía inhalada e intravenosa presentaron cuadros clínicos compatibles con una intoxicación aguda por clenbuterol, confirmado por estudios analíticos en algunos de estos. Algunos casos severos presentaron daño miocárdico (Hieger et al., 2016; Hoffman et al., 2008). Autores reportan un síndrome neuromuscular en usuarios de heroína caracterizado por espasmos musculares, temblores, hiperreflexia y elevación de la creatin fosfoquinasa (CPK) sérica, traduciendo injuria muscular (Manini et al., 2008).

Existen reportes de casos forenses de usuarios de heroína en los cuales se ha detectado clenbuterol en muestras de sangre, orina u otros órganos. En estos casos también se detectaron otras drogas o sus metabolitos (etanol, cocaína, fentanil, metadona, codeína, hidromorfona), por lo que no fue posible atribuir la causa de muerte exclusivamente a la presencia de la asociación heroína/clenbuterol (Wingert et al., 2008).

Las manifestaciones clínicas y complicaciones reportadas debido a toxicidad aguda por clenbuterol en adulteraciones de heroína se detallan en la **Tabla 10**.

Tabla 10: Manifestaciones clínicas y complicaciones reportadas debido a toxicidad aguda por clenbuterol en adulteraciones de heroína

| Manifestaciones clínicas |
|--|
| Náuseas, vómitos |
| Cefaleas |
| Midriasis |
| Ansiedad, agitación |
| Palpitaciones, taquicardia |
| Hipotensión arterial |
| Dolor torácico, cambios en el electrocardiograma, isquemia miocárdica |
| Edema pulmonar |
| Espasmos musculares, temblores, hiperreflexia, daño muscular esquelético |

| Manifestaciones clínicas |
|---------------------------------|
| Hiperglicemia, hipokaliemia |
| Acidosis láctica |

5.3.2.2. XILAZINA

La xilazina fue sintetizada como medicamento antihipertensivo en el año 1962, relacionada estructuralmente con las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y clonidina. Hoy se utiliza como sedante de uso veterinario, conocido popularmente en países como Puerto Rico como “anestésico para caballos” (Ruiz-Colón et al., 2012). Esta terminología puede variar en diferentes contextos, ya que en otros países dicha denominación es utilizada para la ketamina. En Puerto Rico es un adulterante hallado con frecuencia en muestras de heroína (36%-37% en los años 2006-2007, cifra que se duplica en algunas comunidades en el 2012). Si bien se ha encontrado en análisis de casos forenses de heroína y otras drogas como cocaína, sus efectos tóxicos (depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, hiperglicemia) parecen tener un efecto sinérgico con la heroína agravando casos de sobredosis, relacionándose con algunos casos fatales reportados (Ruiz-Colón et al., 2014). Lesiones en sitios de punción (flebitis, celulitis, úlceras sobreinfectadas) también se han reportado por la asociación heroína-xilazina (Torruella, 2011).

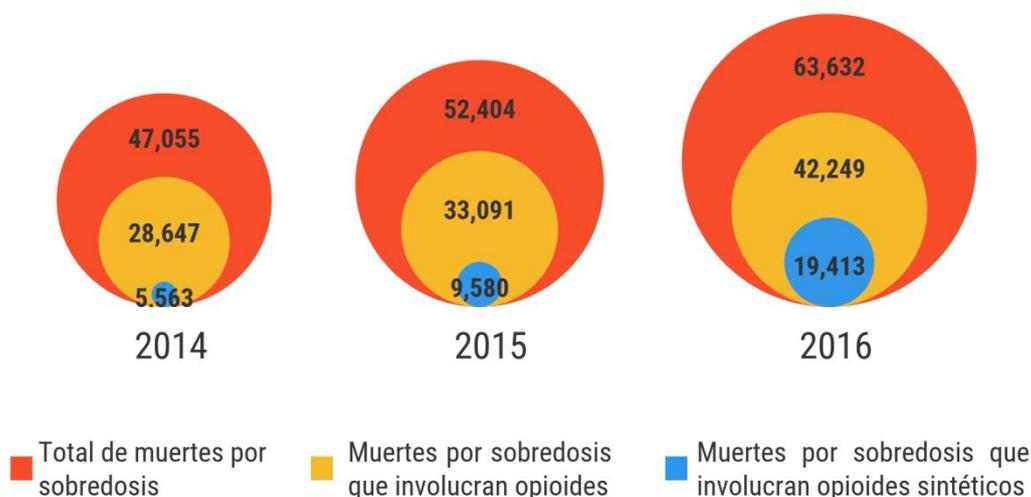
5.3.2.3. FENTANILO Y DERIVADOS

Los opioides representan la principal causa de sobredosis en EEUU. En el año 2015 la CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, por su sigla en inglés) reportó 33091 muertes por esta causa. Los opioides sintéticos fueron responsables de 9580, incluyendo fentanilo y derivados, objetivándose un incremento del 72,2 % en relación a años precedentes (DEA, 2017a). Otro reporte de la DEA estableció un incremento de las muertes por sobredosis de fentanilo de 550 en el año 2013 a 2000 en el período 2014-2015 (DEA, 2017b).

Las muertes relacionadas con el consumo de heroína también se incrementaron significativamente entre el año 2010 (3036) y 2014 (10574). La elevada mortalidad es atribuible a la presencia de fentanilo mezclado con heroína en polvo, en algunos casos vendido como “heroína” (DEA, 2016b).

Un reporte más reciente del CDC atribuyó 63632 muertes a sobredosis por drogas en EEUU durante el año 2016. De estas, 19413 fueron relacionadas con el uso de opioides sintéticos, particularmente fentanilo, objetivándose un aumento del 110 % con respecto al año 2015 (**Figura 7**). Dicho reporte destaca que es frecuente que los individuos que venden heroína, fentanilo, o heroína adulterada con fentanilo desconozcan la composición del producto que venden (DEA, 2018c). En la actualidad, el término *China White*, asociada con heroína de alta pureza, puede corresponder a heroína adulterada con fentanilo (Ciccarone, Ondocsin & Mars, 2017; DEA, 2018c).

Figura 7: Muertes por sobredosis en Estados Unidos



En relación al tipo de opioide sintético involucrado, O'Donnell et al. (2017) reportaron, en 10 Estados de EEUU, en el segundo semestre del año 2016, 5152 muertes relacionadas con el consumo de opioides. En dicho estudio se destacaba la presencia de fentanilo en el 14 % de las muertes, seguido por carfentanilo (7,6 %), furanil-fentanilo (3,5 %) y acetil-fentanilo (2,9 %).

Algunos autores describen en sus estudios limitaciones en el uso de técnicas cualitativas y cuantitativas con el fin de detectar fentanilo en los pacientes que ingresan a los Departamentos de Emergencia por sobredosis a opioides, por lo que las cifras de ingresos por sobredosis y muertes pueden estar aún subestimadas (Slavova et al., 2017). El fentanilo tiene un inicio de acción muy rápido, distribuyéndose en los tejidos y eliminándose del plasma casi un 99 % en una hora cuando se administra por vía intravenosa, con una vida media de eliminación de 219 minutos (Suzuki & El-Haddad,

2017), lo cual puede constituir una limitante para su detección en los contextos mencionados.

La sobredosis por opiáceos y opioides sintéticos se caracteriza por depresión de conciencia (que puede evolucionar rápidamente al coma), miosis, depresión respiratoria, bradicardia e hipotensión arterial. Puede haber edema pulmonar. La muerte sobreviene frecuentemente por apnea y paro cardiorrespiratorio (Suzuki & El-Haddad, 2017). El tratamiento inicial se basa en la administración de naloxona como antídoto, requiriéndose altas dosis en caso de sobredosis por fentanilo por su alta potencia sobre los receptores opioides *mu*.

Dado el contexto en que ocurre la sobredosis, la presencia de fentanilo en casos mortales está frecuentemente asociada a la detección simultánea de otras drogas. Wong et al. (2008) describen, en 7 casos forenses en los cuales la muerte fue a causa de sobredosis, la presencia en sangre y orina de xilazina y fentanilo en todos los casos, y 6-acetilmorfina (metabolito de heroína) en seis de ellos. En algunos casos también se hallaron cocaína y otros adulterantes comunes de heroína y cocaína (Wong, Curtis & Wingert, 2008).

Algren et al. (2013) describen un incremento significativo de la mortalidad atribuible a fentanilo como adulterante de la heroína a inicios del año 2005, así como un brote de 101 casos fatales por sobredosis de heroína adulterada con fentanilo en el Condado de Wayne, Michigan, entre julio 2005 y mayo 2006. A diferencia de los casos fatales del otro grupo de fallecidos por sobredosis por heroína sin fentanilo (n=90), se halló una mayor prevalencia en mujeres mayores de 44 años. Esto plantea una posible mayor vulnerabilidad a la sobredosis por fentanilo en la mujer y severidad de la misma con respecto al hombre, por aspectos toxicocinéticos y/o toxicodinámicos no claramente establecidos. Se halló edema pulmonar en el 77 % de los casos, sin diferencias significativas entre ambos grupos (Algren et al., 2013).

Reportes de casos o de series de casos forenses describen casos letales con derivados u análogos de fentanilo, como el acetil-fentanilo (McIntyre et al., 2015; Lee et al., 2016). En una serie de 72 casos se detectó además la presencia de fentanilo, con niveles en sangre postmortem significativamente más elevados que las reportadas en caso de muertes con dosis terapéuticas. La presencia de 6 acetilmorfina, morfina y metabolitos

de cocaína fue prevalente en dicha serie. Además se hallaron otros opioides tales como oxicodona, hidrocodona, hidromorfona y metadona (Lee et al., 2016). Si bien los altos niveles en sangre de fentanilo y análogos relacionan al mismo a los casos mortales descritos, se reconocen algunas limitaciones en estos estudios forenses, tales como la alta prevalencia de consumo de múltiples sustancias (evidenciable por los estudios analíticos), y la hipótesis no confirmada de que el fentanilo fuera consumido en forma de heroína adulterada, o en forma asociada con dicha droga, con el fin de potenciar sus efectos.

Las adulteraciones de heroína con fentanilo se han reportado también en Australia. Rodda et al. (2017) detectaron fentanilo en sangre en nueve casos forenses de 4200 análisis toxicológicos de muertes ocurridas en Victoria en el año 2015, entre las cuales 168 de estas correspondían a sobredosis asociadas a heroína. La presencia de 6-acetilmorfina en sangre también se constató en los 9 casos referidos. En un caso pudo analizarse la sustancia consumida que se identificó como una mezcla de heroína con fentanilo. En la gran mayoría pudo comprobarse que eran usuarios de heroína por vía intravenosa.

Reportes de casos evidencian las adulteraciones con fentanilo con otros opioides utilizados como analgésicos (Vo, van Wijk, Lynch, Wu & Smollin, 2016; Edison et al., 2017).

Sutter et al. (2016) describieron los casos de 18 pacientes asistidos por una intoxicación aguda severa por opioides, habiendo recibido una dosis habitual de una formulación de hidrocodona y paracetamol en tabletas. Los 18 pacientes fallecieron, 17 de ellos luego de recibir altas dosis de naloxona por un tiempo prolongado (26 a 39 horas). La determinación de fentanilo en sangre fue positiva en todos los casos, con niveles plasmáticos entre 7.9 to 162 ng/mL (media = 52.9 ng/mL) en 13 de ellos. El análisis de las tabletas mostró una concentración de fentanilo entre 600–6,900 microg/pill. (Sutter et al., 2017). Otros autores describen que la media en casos letales por fentanilo reportada a dosis terapéuticas fue de 5.2–28 ng/mL (Lee et al., 2016), francamente inferior a la reportada en este estudio. El fentanilo es altamente liposoluble, y se deposita en el tejido adiposo para luego recircular en sangre y distribuirse en los tejidos, lo cual puede explicar los requerimientos de naloxona por tiempos prolongados, o la agravación del cuadro luego de una mejoría clínica aparente. Dosis repetidas tienden a

su acumulación en tejidos pudiendo también prolongar el cuadro de sobredosis (Suzuki & El-Haddad, 2017). Por otra parte el fentanilo muestra actividad por debajo de los 100 microgramos, y puede ser letal a dosis de 2 mg (DEA, 2018a).

La preparación de comprimidos o tabletas en forma informal en el mercado ilícito, pesando el principio activo con métodos de precisión inadecuados, incrementa significativamente el riesgo de sobredosis dado que la concentración de fentanilo o derivados en una tableta resulta extremadamente variable e impredecible. Errores en el cálculo de dosis así como la falta de experiencia de los usuarios frente al consumo de estas sustancias, hacen que esta práctica pueda tener consecuencias fatales (UNODC, 2017c).

La **Tabla 11** ilustra reportes de caso o series de casos en los cuales se planteó o confirmó la adulteración de opiáceos u opioides con fentanilo y derivados.

5.3.2.4. OTROS

La **quinina** (analgésico y antiinflamatorio, antimalárico) y la **quinidina** (antiarrítmico) han sido reportadas como adulterantes de la heroína por imitar su sabor amargo y por su efecto hipotensor simulando efectos buscados de la heroína. Existe un reporte de un paciente con un trastorno del ritmo cardíaco luego de la inyección intravenosa de heroína adulterada con quinina/quinidina (indistinguibles en el estudio analítico realizado). Ambas sustancias pueden ocasionar trastornos de la conducción cardíaca evidenciándose en el ECG como una prolongación del segmento QRS o QT, o por un bloqueo aurículo-ventricular. La limitación en dicho reporte es el uso concomitante de metadona por parte del consumidor, la cual también puede ocasionar algunas alteraciones de la conducción miocárdica (Phillips et al., 2012).

Barbera et al., (2013) describen 5 casos forenses analizando las posibles causas de muertes por sobredosis en consumidores de cocaína o heroína. En tres de ellos surge la presencia de **dextrometorfano** como adulterante de la heroína, opioide sintético con efecto agonista sobre receptores *mu* y efecto antagonista sobre los receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA). Los autores plantean un efecto sinérgico incrementando el riesgo de depresión respiratoria por los dos mecanismos descritos. La mortalidad también estaría relacionada con forma de consumo intravenosa en estos casos. Asimismo la cafeína, descrita en algunos reportes como adulterante de la heroína,

fue hallada en un caso. La administración de **cafeína** por vía intravenosa puede contribuir a alteraciones del ritmo cardíaco y cardiotoxicidad.

La adulteración de heroína con **anticolinérgicos como escopolamina o atropina** está descrita desde la década de 1990, con brotes de intoxicaciones colectivas caracterizadas por un síndrome anticolinérgico en usuarios de heroína. Los consumidores pueden presentar signos de sobredosis por el opiáceo, como depresión de conciencia, miosis y depresión respiratoria, y tras la administración de naloxona desencadenar la aparición del síndrome anticolinérgico, previamente "enmascarado", caracterizado por agitación, midriasis, taquicardia, retención aguda de orina, hipertermia y convulsiones en casos graves (Wang et al., 2002).

Tabla 11: Reportes de casos o serie de casos de adulteraciones de fentanilo y análogos/derivados

| Estudios | País/es | Tipo de sustancia supuesta y vía de consumo* | Sustancia realmente hallada** | Reporte de caso/s | Manifestaciones clínicas/Complicaciones*** | Laboratorio | Histopatología | Toxicología analítica **** | Análisis de la sustancia consumida |
|---|---------|--|------------------------------------|--------------------------|--|-------------|----------------|---|------------------------------------|
| Wong et al., 2008 (Casos forenses) | EEUU | Heroína I/V y otras drogas (alcohol y otras sin especificar) | Xilacina, fentanilo, 6-AM, morfina | Serie de 7 casos fatales | Paro cardíaco, muerte. | N/R | N/R | Xilacina sangre + Xilacina orina + Fentanilo sangre+ Fentanilo orina+ 6-AM sangre + 6-AM orina + Morfina sangre+ Morfina orina+ COC sangre+ COC orina+ BZE sangre+ BZE orina+ PCP sangre+ PCP orina+ | N/R |

| | | | | | | | | | |
|---|------|-------------|--|----------------------------|---|-----|--|---|-----|
| Algren et al., 2013 | EEUU | Heroína | Fentanilo, COC (50%), BZE, morfina, 6-AM, metadona, codeína, hidrocodona y oxicodona | Serie de 101 casos fatales | N/R | N/R | Edema pulmonar en 77 % de los casos (histopatología de autopsia) | Fentanilo sangre+ (0.02 ug/ml) COC sangre+ BZE sangre+ Morfina sangre + 6-AM sangre + Otras: metadona, codeína, hidrocodona y oxicodona sangre + | N/R |
| McIntyre et al., 2015 (Caso forense) | EEUU | Heroína I/V | Acetilfentanilo | Varón 24 años | Hallado en coma. Jeringa con aguja, torniquete con banda de goma. Muerte. | N/R | 3 punturas recientes en antebrazo izquierdo. Edema y congestión pulmonar. (histopatología de autopsia) | Acetilfentanilo sangre+ (0.26 mg/L) Acetilfentanilo Hígado + (0.001 mg/kg) Acetilfentanilo Vítreo + | N/R |

| | | | | | | | | | |
|--|------|--|--|---|-----|-----|-----|--|-----|
| | | | | | | | | (0.24 mg/L) Acetilfentanilo Orina + (2.6 mg/L) | |
| Lee et al., 2016 (Casos forenses) | EEUU | Heroína (44%), fentanilo (36%), otros opioides (32%), cocaína (14%), benzodiazepinas (14%) | Fentanilo, acetilfentanilo, COC, morfina | Serie de 72 casos fatales (promedio de edad: 41.5 años) | N/R | N/R | N/R | Fentanilo sangre+ (0.0098 mg/L) Fentanilo orina+ Acetilfentanilo Sangre + COC sangre y orina + Morfina sangre y orina + Otras: oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, metadona, codeína sangre y orina + Benzodiazepinas sangre y orina + | N/R |

| | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------|---------|---|---|---|-----|-----|-----|--|
| Quintana et al., 2016 | España | | | Serie de 4 muestras y efectos descritos por usuarios | | | | | |
| | | Heroína | Ocfentanilo, cafeína, paracetamol | Usuario 1 (no se aclara sexo ni edad) | No probó la muestra previo a enviarla para análisis | N/R | N/R | N/R | Ocfentanilo Cafeína Paracetamol |
| | | Heroína | Ocfentanilo, cafeína, paracetamol, heroína | Usuario 2 (no se aclara sexo ni edad) | “Efecto duro, similar al de heroína muy fuerte, de muy rápido inicio y corta duración. Seguido de una hora de efecto menor” | N/R | N/R | N/R | Ocfentanilo Cafeína 27% Paracetamol 33% Heroína 16% |
| | | Heroína | Ocfentanilo, cafeína, paracetamol, heroína | Usuario 3 (no se aclara sexo ni edad) | “Efecto duro, similar al de heroína muy fuerte, de muy rápido inicio y corta duración. Seguido de una hora de efecto menor” | N/R | N/R | N/R | Ocfentanilo Cafeína 26% Paracetamol 29% Heroína 3% |

| | | | | | | | | | |
|--|-----------|--|------------------------------------|--|---|-----|-----|---|---|
| | | Heroína | Ocfentanilo, cafeína, paracetamol | Usuario 4 (no se aclara sexo ni edad) | Analgesia, náuseas | N/R | N/R | N/R | Ocfentanilo Cafeína Paracetamol |
| Sutter et al., 2016 | EEUU | Tabletas de Hidrocodona/ paracetamol v/o | Fentanilo | Serie de 18 casos (16 a 59 años de edad) | Sobredosis por opiáceos. Varios con requerimiento de reanimación cardiopulmonar, IOT y ventilación con bolsa-máscara. 17 casos requirieron administración de naloxona I/V en bolo, 4 de ellos infusión continua de naloxona I/V. 1 muerte | N/R | N/R | Fentanilo sangre+ (0.0529 mg/L) Otras: Fentanilo, norfentanilo, hidrocodona, norhidrocodona, oxicodona, prometazina, cocaína, levamisol, trazodona, MA, ANF, dihidrocodeína, ciclobenzaprina en orina + | Píldoras: Fentanilo: 600-6900 ug por píldora |
| Rodda et al., 2017 (Casos forenses) | Australia | Heroína, metadona | Morfina, fentanilo, 6-AM, metadona | Serie de 9 casos fatales (mediana de edad: | Muerte | N/R | N/R | Fentanilo sangre+ (0.018 mg/L) Fentanilo orina+ Morfina sangre + | Polvo, jeringa y cuchara hallados en escena: |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|----------|--|--|--|--|--------------------------|
| | | | | 37 años) | | | | (0.08 mg/L) Morfina orina + Codeína sangre + 6-AM sangre + 6-AM orina + Otras: metadona, ANF, MA, THC, COC, BZE, GHB, benzodiazepinas fluoxetina, quetiapina, paracetamol, buprenorfina, difenhidramina, prometazina en sangre y orina + | Heroína + Fentanilo + |
|--|--|--|--|----------|--|--|--|--|--------------------------|

* I/V=intravenosa; v/o=vía oral.

** 6-AM=6-acetilmorfina; COC=cocaína; BZE=Benzoilecgonina.

*** N/R=no reportado/a; IOT=intubación orotraqueal.

**** PCP=fenciclidina; ANF=anfetamina; MA=metanfetamina; THC=tetrahidrocannabinol; GHB=gammahidroxiturato.

5.3.3. Los casos de DESOMORFINA o “KROKODIL”

“Krokodil” hace referencia a una forma de desomorfina, de fabricación casera para uso intravenoso, que resulta en la mezcla de diversas presentaciones con codeína con otros agentes químicos de alta toxicidad. Surge hace más de una década en países como Rusia y Ucrania (Booth, 2013), extendiéndose luego a otros países como Georgia, Uzbekistán, y Kazajistán. Surge como sustituto de la heroína por su bajo costo en dichos países. Debido a la emigración rusa a otros países, se reportan casos en Polonia, República Checa, Francia, Bélgica y Noruega, entre otros (Alves et al., 2015).

“Krokodil” se trata de una presentación líquida de color amarronado. Su nombre deriva del aspecto que toma la piel en los sitios de inyección y zonas adyacentes, de aspecto rugoso, y color verde grisáceo. La desomorfina se sintetiza a partir de la codeína, en dos etapas, la extracción de la codeína de las tabletas (que en ocasiones es mezclada con otros analgésicos como ácido acetil salicílico y paracetamol), y la síntesis posterior de desomorfina. Para la misma se utilizan productos de uso doméstico e industrial, en forma casera, en condiciones de bioseguridad muy precarias. Entre los productos utilizados se encuentra el fósforo rojo, iodo, solventes orgánicos como hidrocarburos aromáticos y alifáticos, agentes corrosivos como soluciones alcalinas y ácidos fuertes (Florez et al., 2017).

Existen descripciones de casos en el Reino Unido, así como en EEUU, en donde krokodil puede ser vendido como heroína. De hecho se han reportado casos en usuarios de heroína intravenosa. También se plantea que la heroína pueda estar contaminada con krokodil (Gahr et al., 2012; Alves et al., 2015).

Los efectos resultados de la contaminación con estos agentes extremadamente tóxicos pueden dividirse en efectos locales y sistémicos:

- locales: decoloración de la piel, tromboflebitis, úlceras, abscesos, necrosis y lesiones gangrenosas en los sitios de punción que pueden ocasionar la amputación del miembro y muerte por sobreinfección (Gahr et al., 2012; Alves et al., 2015).
- sistémicos: lesiones vasculares, rabiomiolisis, osteonecrosis, falla multiorgánica, lesión hepática y renal, hipotiroidismo, endocarditis y complicaciones infecciosas como neumonía y meningitis, con una alta mortalidad. Puede haber alteraciones

neurocomportamentales y cognitivas secundarias al consumo crónico (Alves et al., 2015; Florez et al., 2016).

Las lesiones locales de tipo inflamatorias y necróticas son causadas por los agentes corrosivos involucrados. La osteonecrosis mandibular está relacionada al efecto tóxico del fósforo rojo (Ruggiero et al, 2004; Poghosyan et al., 2014). El hipotiroidismo y las lesiones musculares se asocian al uso de yodo (Matiuk, 2014). Las alteraciones neurológicas (encefalopatía, alteraciones del comportamiento, trastornos cognitivos) pueden ser ocasionadas por la exposición a hidrocarburos, entre estos la gasolina que en algunos países aún contiene plomo (Florez et al., 2016).

Reportes establecen un incremento en las enfermedades infecciosas transmisibles como la infección por VIH y la hepatitis a virus C. Si bien la mayor prevalencia puede deberse a la vía de consumo y compartir dispositivos, la extensión y severidad de las lesiones locales predisponen a estas infecciones (Booth, 2013).

5.4. ADULTERACIÓN DE CANNABIS Y DERIVADOS

Los efectos de los adulterantes hallados en cannabis y sus derivados pueden incrementar el efecto psicoactivo del cannabis y/u ocasionar efectos tóxicos sobre la salud del consumidor.

Mc Partland, Blanchon & Musty (2008) describen una serie de casos en los cuales usuarios de marihuana adulteran voluntariamente la misma con el fin de lograr un mayor efecto psicoactivo, con tabaco, agentes anticolinérgicos y colinérgicos. El tabaco, por la presencia de nicotina, podría ejercer un efecto sinérgico sobre el sistema cannabinoide, a través del aumento del número de receptores y ligandos endógenos, incrementando efectos del THC, tales como la sedación y sus propiedades analgésicas (McPartland, 2008). Sin embargo, el consumo de marihuana y tabaco por vía fumada incrementa el riesgo de enfermedades respiratorias en los consumidores. La asociación con anticolinérgicos (atropina, escopolamina) que contienen plantas del género *Datura* incrementa el riesgo de efectos no deseados (sequedad de boca, taquicardia, hipertensión arterial, alucinaciones). Por otra parte, la asociación con agentes colinérgicos como plaguicidas organofosforados puede conducir a una intoxicación aguda por vía inhalatoria, que se manifiesta por vómitos, diarrea, broncoespasmo, bradicardia e hipotensión arterial (McPartland, Blanchon & Musty, 2008).

Si bien el plomo puede estar presente en suelos en los cuales se desarrollan cultivos de cannabis y ser fuente de contaminación de los mismos, dos estudios realizados en 2008 reportaron una serie de casos de intoxicaciones por plomo en usuarios de marihuana, con manifestaciones clínicas compatibles (cefaleas, cólicos abdominales, ribete de Burton en encías, polineuropatía, anemia) y niveles de plumbemia muy elevados. En estos casos la marihuana estaba adulterada con plomo con el fin de aumentar su volumen. Se trata de la única serie reportada con estas características, involucrando un número total de 35 pacientes (Busse et al, 2008; Busse, Fiedler, Leichtle, Hentschel & Stumvoll, 2008).

La forma de consumo de marihuana más frecuente es fumada, lo cual tiene implicancias en los efectos tóxicos tanto del cannabis fumado (a través de los productos de la combustión) como de los adulterantes presentes. La contaminación con perlas de vidrio referida por el Departamento de Estado del Reino Unido en el 2007 se asoció con consultas por lesiones en boca y síntomas respiratorios (Department of Health, 2007; McLaren et al., 2008). Delourme et al. (2009) reportaron un caso con estas características anteriormente descritas, así como otro caso de un individuo de 33 años que presentó una neumonitis aguda secundaria al consumo de marihuana adulterada con arena de uso industrial.

Existen también reportes de neumoconiosis secundarias al consumo de marihuana fumada adulterada con talco, patología que se manifiesta por empujes agudos dados por fiebre, disnea e insuficiencia ventilatoria, objetivándose enfermedad pulmonar intersticial crónica con la presencia de partículas de sílice, aluminio y otros minerales en biopsias. Las partículas halladas en las mismas tienen un menor tamaño que aquellas presentes en casos de granulomatosis pulmonar por inyección de drogas intravenosas (Scheel et al., 2012).

En relación a la contaminación microbiológica, se ha demostrado el efecto carcinogénico de algunas micotoxinas de *Aspergillus flavus*, lo cual podría tener implicancias en el consumidor crónico. Asimismo se han descrito casos de aspergilosis pulmonar en sujetos inmunodeprimidos (McLaren et al., 2008).

5.5. ADULTERACION DEL LSD

En la últimos años se han reportado casos de intoxicaciones graves por NSP del tipo de 25xNBOMe incluyendo casos letales (Shanks, Sozio & Behonick, 2015).

Los derivados de las 2 C feniletilaminas (25x-NBOMes) han ocupado un lugar importante como sustitutos de alucinógenos clásicos como LSD y triptaminas. En muchos casos son vendidos en sellos o "blotters" como LSD, y existe confusión entre los usuarios dada su forma de presentación similar (Wood et al., 2015). Existen reportes de casos de sobredosis por estas sustancias en dicho contexto, con manifestaciones clínicas prevalentes como agitación, confusión, midriasis, hipertermia, taquicardia e hipertensión arterial, convulsiones, rabdomiolisis, injuria hepática y renal (Armenian & Gerona, 2014; Suzuki et al., 2015; Gee et al., 2016).

Los casos de sobredosis por LSD son infrecuentes, a diferencia de lo que ocurre con las 25x-NBOMes, cuya afinidad por lo receptores 5HT2-A es significativamente mayor; como resultado, una dosis por vía sublingual de 50 microgramos ya produce efectos psicoactivos. En una revisión de 20 casos de sobredosis, 20 % de los consumidores pensaron que estaban consumiendo LSD. Tres de esta serie de casos tuvieron un desenlace fatal (Suzuki et al., 2015).

Estas sustancias no se detectan por test de screening habituales que se disponen en los Departamentos de Emergencia, lo cual puede retrasar el diagnóstico. Por tal motivo el alto nivel de sospecha clínica es importante para instaurar un tratamiento precoz que permita reducir la morbilidad y mortalidad por intoxicaciones agudas con estas sustancias.

5.6. ADULTERACIÓN DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS

Las bebidas alcohólicas poseen un porcentaje variable de alcohol etílico (etanol) de acuerdo a su proceso de elaboración (fermentación, destilación). Existen circunstancias en las cuales las bebidas son adulteradas con otros alcoholes tóxicos, diferentes al etanol, con el fin de abaratar el costo de las mismas, tales como el metanol y etilenglicol (Wiener, 2015; Kraut & Mullins, 2018). Dichas adulteraciones provocan intoxicaciones colectivas con una alta tasa de morbilidad y mortalidad en las personas afectadas. A continuación describiremos las intoxicaciones colectivas masivas por metanol a punto de partida de dichas adulteraciones.

5.6.1. METANOL

El metanol es un alcohol industrial que se utiliza para la síntesis de otras sustancias químicas, tales como formaldehído y compuestos metilados. Se utiliza como solvente en lacas, barnices y removedores, anticongelante para radiadores de automóviles y en combustible en aeromodelismo.

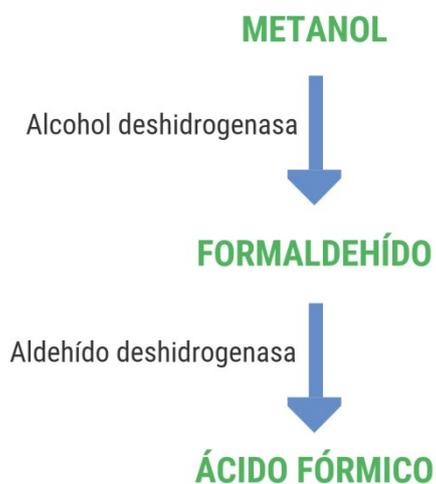
Las intoxicaciones colectivas por metanol como adulterante en bebidas alcohólicas constituyen con frecuencia verdaderas epidemias por el número de personas involucradas, denominadas “epidemias tóxicas”, las cuales están descritas en la literatura científica desde mediados del siglo XX (Wiener, 2015).

En los últimos años, las intoxicaciones masivas con metanol continúan ocurriendo, fundamentalmente en países en vías de desarrollo o con alta vulnerabilidad social, en los cuales el alcohol étílico tiene un alto costo.

La ingesta de una dosis de 15 a 30 ml de metanol al 100 % puede dar lugar a una intoxicación aguda grave (Pinilla Ruesca, 2013).

La intoxicación aguda se caracteriza por depresión de conciencia o “estado de embriaguez” (como ocurre con cualquier ingesta de alcohol), si bien la misma puede no ser significativa, particularmente en aquellos consumidores crónicos de alcohol que poseen tolerancia a sus efectos. La toxicidad del metanol está relacionada con su metabolismo (**figura 8**). Sigue una vía metabólica inicial similar al etanol a través de la enzima alcohol deshidrogenasa (alcohol DSH) con la formación de formaldehído y luego de ácido fórmico, el cual es responsable de una acidosis metabólica grave, con anión *gap* y osmolar *gap* elevados. Esta situación es frecuentemente refractaria a tratamientos convencionales, que ocasiona múltiples complicaciones que pueden ocasionar la muerte de la persona afectada (Wiener, 2015; Hovda, Mc Martin & Jacobsen, 2017).

Figura 8: Metabolismo del metanol y su relación con toxicidad



El metanol está asociado con síntomas gastrointestinales y respiratorios, así como disminución de la agudeza visual que puede evolucionar a la ceguera (neuritis óptica por metanol), alteraciones neurológicas que afectan el sistema nervioso central y periférico (Gee & Martin, 2012; Giovanetti, 2013; Hovda, Mc Martin & Jacobsen, 2017). Se describen alteraciones cerebrales halladas en estudios de imagen, tales como la necrosis del putamen y hemorragias cerebrales. El metanol también se ha relacionado con parkinsonismo como secuela en aquellos individuos que sobreviven a la intoxicación aguda (Jarwani et al., 2012; Wiener, 2015; Hovda, McMartin & Jacobsen, 2017).

El diagnóstico suele ser tardío en caso de intoxicaciones agudas individuales o en las primeras etapas de una intoxicación colectiva, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad. La confirmación diagnóstica puede realizarse mediante el análisis de la bebida adulterada, y en los pacientes mediante la medición de los niveles de metanol en sangre o de ácido fórmico en orina (Hovda, Mc Martin & Jacobsen, 2017). Estos estudios requieren de técnicas de escasa disponibilidad o accesibilidad en los países donde ocurren estas epidemias. Otra limitante para su realización es el tiempo de detección de metanol en sangre, de 2 a 4 horas (Wiener, 2015).

El tratamiento de la intoxicación aguda requiere del uso de etanol como antídoto, con el fin de competir por el metabolismo del metanol y reducir la síntesis de los metabolitos tóxicos. También se utiliza fomepizol, inhibidor de la enzima alcohol DSH. La administración de bicarbonato de sodio se utiliza para tratar la acidosis metabólica. La

hemodiálisis es una medida utilizada para favorecer la eliminación del metanol y sus metabolitos tóxicos del organismo.

Considerando el período de revisión de este estudio, la Organización Mundial de la Salud publicó en el año 2014 una alerta describiendo numerosas epidemias tóxicas por adulteraciones de bebidas alcohólicas con metanol, en países como Camboya, República Checa, Ecuador, Estonia, India, Indonesia, Kenia, Libia, Nicaragua, Noruega, Pakistan, Turquía y Uganda. Hubo entre 40 y 800 personas afectadas en cada instancia, con tasas de mortalidad que alcanzaron el 30 % (WHO, 2014).

En la **Tabla 12** se describen algunas de estas epidemias de acuerdo a la revisión sistemática y descriptiva realizada.

Tabla 12: Epidemias tóxicas por metanol secundarias a adulteraciones de bebidas alcohólicas reportadas en la literatura y prensa[†]

| Año | Lugar del incidente | Individuos afectados | Muertes |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|
| 2001 | San Salvador, El Salvador | Más de 200 | 123 |
| 2001 | Parnü, Estonia | 154 | 68 |
| 2001 | Bombay, India | Más de 120 | 27 |
| 2002 | Noruega | 59 | 17 |
| 2003 | Botswana | Más de 45 | 9 |
| 2005 | Kenia | 174 | 49 |
| 2006 | Nicaragua | 801 | 48 |
| 2006 | Montes Urales, Rusia | 60 | 3 |
| 2008 | Karnataka & Tamil Nadu, India | 285 | 150 |
| 2009 | Gujarat, India | Más de 275 | 136 |
| 2009 | Uganda | 77 | 27 |
| 2009 | Bali/Lombok, Indonesia | 45 | 25 |
| 2009 | Kampala, Uganda | 189 | 89 |

| Año | Lugar del incidente | Individuos afectados | Muertes |
|-------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 2011 | Los Ríos, Ecuador | Más de 770 | 51 |
| 2011 | Bengala Occidental, India | Más de 370 | 170 |
| 2011 | Haití | 40 | 18 |
| 2011 | Kolkata, India | Más de 167 | 143 |
| 2012 | Orissa, India | 100 | 31 |
| 2012 | Camboya | 367 | 49 |
| 2012 | Tegucigalpa, Honduras | 48 | 24 |
| 2012 | República Checa | 121 | 41 |
| 2013 | Trípoli, Libia | 1066 | 101 |
| 2013 | Rafsanjan, Iran | 694 | 8 |
| 2014 | Kenia central | 341 | 100 |
| 2014 | Kenia occidental | 126 | 26 |

†Adaptación de (Zhang et al, 2012; Pinilla Ruesca , 2013; Hassanian-Moghaddam et al., 2015).

En Estonia en setiembre del año 2001 se describe una epidemia tóxica a punto de partida de la venta de bebidas alcohólicas con metanol en concentraciones que variaban entre 50 y 100 %. Se confirmó la intoxicación en 154 pacientes, y 68 individuos fallecieron. De los sobrevivientes, 20 presentaron secuelas. La acidosis metabólica y el coma fueron las manifestaciones predominantes en los casos graves. Las autopsias revelaron falla multiorgánica. El edema y las hemorragias cerebrales fueron los hallazgos más comunes (Paasma et al., 2007). En un estudio posterior, Paasma, Hovda & Jacobsen (2009) reportaron el seguimiento durante 6 años de pacientes que habían sobrevivido a la epidemia. Este seguimiento constató un número mayor de muertes (algunas por intoxicaciones alcohólicas) y de secuelas a largo plazo que no habían sido diagnosticadas años antes, predominando las alteraciones cognitivas y los trastornos visuales.

Hovda et al. (2005) describieron la epidemia ocurrida en Noruega, entre los años 2002-2004. El licor adulterado provenía de otra región de Europa y contenía 20 % de metanol

y 80 % de etanol. En su estudio reporta 59 casos confirmados de intoxicación por metanol, con 17 fallecidos. La acidosis metabólica severa fue la presentación clínica inicial en un número importante de casos, lo que evoca la consulta hospitalaria tardía. De los 42 sobrevivientes, 5 pacientes presentaron secuelas, particularmente alteraciones visuales (Hovda et al., 2004; Hovda et al., 2005).

Jarwani, Motiani & Sachdev (2013) realizaron un estudio retrospectivo de 178 casos de intoxicación por metanol en Gujarat, India, en el año 2009, a punto de partida de la ingesta de bebidas alcohólicas ilegales, dado que en dicha región el consumo de alcohol está prohibido. Las complicaciones reportadas fueron síntomas neurológicos y gastrointestinales, acidosis metabólica, y alteraciones visuales.

En agosto del año 2012 se reportó una intoxicación colectiva masiva en República Checa, a punto de partida de la producción de 10000 litros de bebidas alcohólicas adulteradas con metanol, en un porcentaje variable (20% a 66 %), envasadas en botellas de ron, vodka y otras bebidas destiladas, vendidas en el mercado negro y en licorerías legales. Se describieron 121 casos de intoxicación por metanol, con 41 fallecidos (20 antes de llegar al hospital). El 30 % de los sobrevivientes presentaron secuelas visuales y neurológicas (Zakharov et al., 2014).

Rostrup et al. (2016) describieron las epidemias tóxicas por metanol ocurridas en Libia (2013) y Kenia (2014). En Trípoli, Libia, se reportaron 1066 intoxicaciones en las cuales el diagnóstico basado en las manifestaciones clínicas fue tardío y las posibilidades de tratamiento antidótico limitadas. La tasa de mortalidad fue de 10 %. Las secuelas en sobrevivientes fueron predominantemente visuales. En Kenia, se reportaron dos brotes epidémicos involucrando 341 y 126 pacientes, con una tasa de mortalidad de 29% y 21% respectivamente.

En países islámicos las intoxicaciones masivas por metanol se asocian frecuentemente con la ingesta de bebidas y licores artesanales fabricados de forma ilegal, en contextos sociales y culturales donde el consumo de alcohol está prohibido. Tal fue el caso de Rafsanjan, Irán, en mayo del año 2013, donde se reportaron 694 presuntas intoxicaciones por metanol. Hubo 8 fallecidos en los cuales pudo realizarse la confirmación analítica en sangre (Hassanian-Moghaddam et al., 2015).

6. DESAFIOS Y PERSPECTIVAS

De acuerdo a las revisiones sistemáticas y descriptivas, existe evidencia sobre la existencia de un amplio espectro de sustancias utilizadas como adulterantes. El grado de pureza de las drogas más frecuentemente consumidas es altamente variable de acuerdo a la región o contexto epidemiológico. La evolución de la adulteración de las drogas constituye un fenómeno dinámico, con una tendencia general a la disminución del grado de pureza para la mayoría de las drogas en la última década.

Algunos aspectos a considerar:

- Si bien los diluyentes son sustancias inertes, o cortes denominados inactivos, que no causan toxicidad aguda en la mayoría de los casos, existe evidencia de su posible asociación con complicaciones crónicas, considerando algunas variables como la forma de consumo o vía de administración (v.g. intravenosa, fumada).
- Algunos adulterantes potencian los efectos psicoactivos y pueden contribuir al potencial adictivo de la sustancia.
- Mientras que algunos adulterantes se asocian con un incremento significativo del riesgo de sobredosis y de la mortalidad por intoxicaciones agudas (v.g. fentanilo en cocaína o heroína, adulterantes del MDMA y LSD, adulteraciones en las NSP), otros se relacionan a complicaciones que aparecen tras el consumo crónico, en sujetos que podrían estar genéticamente predispuestos (v.g. levamisol en cocaína).
- La dosis y el tiempo de exposición son factores relevantes a considerar cuando se refiere a efectos tóxicos por las adulteraciones.
- La mortalidad en los estudios analizados parece estar relacionada con las drogas involucradas, al policonsumo de sustancias y a la dosis consumida. Claros ejemplos en relación a este aspecto son los casos letales asociados a adulteraciones de MDMA con PMA/PMMA, o de heroína y otros opioides con fentanilo y derivados.

En relación a vacíos de conocimiento, parecería necesario ampliar los análisis de composición química a un espectro mayor de sustancias, de forma estandarizada, con el fin de lograr la caracterización química de las drogas analizadas en forma completa, y

con un protocolo similar con muestras más representativas en los diferentes países, regiones y continentes.

Existe una gran heterogeneidad en la calidad de la información y evidencia que se tiene de los daños sobre la salud de algunos adulterantes. Muchas revisiones hacen referencia a la toxicidad aguda, crónica o a largo plazo (v.g. carcinogénesis) de la sustancia en forma individual, pero dichos efectos no se han demostrado en los consumidores. Tal es el caso de la fenacetina, cuya presencia como adulterante en la actualidad es prevalente para algunas drogas como cocaína. Se trata de una sustancia de reconocida toxicidad, pero existen muy pocos estudios que hacen referencia a los daños en asociación con cocaína. En este caso, la dosis y el tiempo de exposición pueden ser factores determinantes. La prevención y toxicovigilancia resultan fundamentales para reducir los daños que puedan ocurrir en la evolución.

Así como se conocen las adulteraciones más frecuentes de algunas sustancias, el surgimiento de las NSP genera vacíos de conocimiento en relación a las drogas que se están consumiendo y a su composición. Protocolos de investigación analítica *in situ* (v.g. en fiestas de música electrónica) así como en laboratorios especializados son necesarios para contar con dicha información. La articulación entre los organismos que controlan la oferta y aquellas organizaciones que tienen acceso a muestras obtenidas directamente de los usuarios parece ser necesaria para alcanzar objetivos comunes. Los sistemas de alerta temprana de los diferentes países constituyen un pilar fundamental en dicha articulación, siendo fuentes de información y medios de comunicación inmediata de posibles adulteraciones o casos clínicos relacionados con las mismas. Dicha información debe tener un alcance global, no limitado a ámbitos científicos o de la salud sino a toda la comunidad y población general.

En el contexto actual de la legalización o regularización del mercado de la marihuana en diferentes países, resulta imprescindible contar con investigaciones más rigurosas sobre la posible contaminación con plaguicidas que se aplican en los cultivos y sus posibles efectos cuando se consume cannabis, particularmente fumado, dado que la evidencia actual muestra que las adulteraciones de la marihuana se relacionan con enfermedad respiratoria.

Estudios de los efectos tóxicos sobre la salud de los adulterantes y de la asociación con la droga consumida se basan en estudios experimentales y fundamentalmente en

reportes de casos o series de casos. El contexto epidemiológico, la presentación clínica, las complicaciones (evidente por la clínica e histopatología) y la confirmación analítica son pilares en el análisis de la toxicidad por el adulterante o por la asociación adulterante/droga.

Si bien los reportes de casos resultan fundamentales para conocer los daños a la salud, se reconocen algunas limitaciones:

- Número de individuos incluidos en los estudios. Mucho de los estudios sobre adulterantes fueron realizados a pequeña escala, lo cual hace difícil el sacar conclusiones amplias.
- Metodología. En muchos casos los estudios tienen un carácter observacional retrospectivo que no permite un protocolo de recolección de datos y de búsqueda de información necesaria.
- Dificultades en el campo de la toxicología analítica para los casos clínicos reportados. Esto incluye el tiempo transcurrido entre el inicio del efecto tóxico o enfermedad y la extracción de la muestra; características toxicocinéticas y/o toxicodinámicas particulares de cada adulterante; interacciones con otras drogas; falta de equipamiento o técnicas adecuadas para análisis confirmatorios de valor cualitativo y cuantitativo.
- Recursos disponibles. La falta de recursos para investigación, educación y tratamiento puede tener repercusiones negativas, particularmente para los países en desarrollo.

Si bien las drogas son un problema de salud pública ampliamente reconocido, la adulteración de las drogas es un efecto secundario grave que a menudo se pasa por alto y requiere más atención, recursos y cooperación.

El primer paso es una mayor conciencia del problema. Los profesionales de la salud, la comunidad y fundamentalmente los usuarios de drogas deben conocer los riesgos inherentes no solo a las drogas que consumen, sino también a las sustancias comúnmente utilizadas como adulterantes; algunas de ellas tienen sus propios potenciales efectos tóxicos crónicos y a largo plazo.

Los Centros Hospitalarios deben contar con personal entrenado, recursos materiales necesarios y vías de comunicación inmediatas con laboratorios locales para la

identificación de los adulterantes. Un diagnóstico precoz optimiza el tratamiento y reduce la morbilidad y mortalidad.

Abordar este problema de salud pública de manera efectiva requerirá desarrollar protocolos de investigación y actuación, así como fortalecer las redes que involucran organismos gubernamentales (v.g. sistemas de alerta temprana), laboratorios clínicos y forenses, organizaciones no gubernamentales con acceso a los usuarios, así como universidades y centros de toxicología.

7. REFERENCIAS

Abin-Carriquiry, J. A., Martínez-Busi, M., Galvalisi, M., Minteguiaga, M., Prieto, J. P. & Scorza, M. C. (2018). Identification and Quantification of Cocaine and Active Adulterants in Coca-Paste Seized Samples: Useful Scientific Support to Health Care. *Neurotoxicity Research*, 34(2), 295–304.

Abbott, F. V. & Hellemans, K. G. (2000). Phenacetin, acetaminophen and dipyrrone: analgesic and rewarding effects. *Behavioral Brain Research*, 112(1–2), 177–186.

Akhgari, M., Etemadi-Aleagha, A. & Jokar, F. (2016). Street Level Heroin, an Overview on Its Components and Adulterants. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 1). Elsevier Inc.

Algren, D. A., Monteilh, C. P., Punja, M., Schier, J. G., Belson, M., Hepler, B. R., ... Rubin, C. (2013). Fentanyl-associated Fatalities Among Illicit Drug Users in Wayne County, Michigan (July 2005–May 2006). *Journal of Medical Toxicology*, 9(1), 106–115.

Alinejad, S., Aaseth, J., Abdollahi, M., Hassanian-Moghaddam, H. & Mehrpour, O. (2018). Clinical Aspects of Opium Adulterated with Lead in Iran: A Review. *Basic & Clinical Pharmacology and Toxicology*, 122(1), 56–64.

Alves, E. A., Grund, J. P. C., Afonso, C. M., Netto, A. D. P., Carvalho, F. & Dinis-Oliveira, R. J. (2015). The harmful chemistry behind krokodil (desomorphine) synthesis and mechanisms of toxicity. *Forensic Science International*, 249, 207–213.

- Andreasen, M. F., Lindholst, C. & Kaa, E. (2009). Adulterants and Diluents in Heroin, Amphetamine, and Cocaine Found on the Illicit Drug Market in Aarhus, Denmark. *Open Forensic Science Journal*, 2(1), 16–20.
- Arbo, M. D., Bastos, M. L. & Carmo, H. F. (2012). Piperazine compounds as drugs of abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 122, 174–185.
- Armenian P. & Gerona R. R. (2014). The electric Kool-Aid NBOMe test: LC-TOF/MS confirmed 2C-C-NBOMe (25C) intoxication at Burning Man. *American Journal of Emergency Medicine*, 32 (11), 1444.e3–5.
- Arora, N. P. (2013). Cutaneous Vasculopathy and Neutropenia Associated with Levamisole-Adulterated Cocaine. *American Journal of the Medical Sciences*, 345(1), 45–51.
- Arora, N. P., Jain, T., Bhanot, R. & Natesan, S. K. (2012). Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: an extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. *Addiction Science & Clinical Practice*, 7(1), 19.
- Assi, S., Guirguis, A., Halsey, S., Fergus, S. & Stair, J. L. (2015). Analysis of “legal high” substances and common adulterants using handheld spectroscopic techniques. *Analytical Methods*, 7(2), 736–746.
- Auffenberg, C., Rosenthal, L. J. & Dresner, N. (2013). Levamisole: A Common Cocaine Adulterant with Life-Threatening Side Effects. *Psychosomatics*, 54(6), 590–593.
- Australian Capital Territory Investigation of Novel Substances Group (ACTINOS) (2016). Ultra Alert. Pink and Clear Capsules, containing brown coarse granular material purchased and consumed as MDMA (‘ecstasy’). Patient presenting with convulsions, requiring hospitalisation. Alerts by ACTINOS.
- Balanzó Fernández, X. & Martínez Poveda, R. (2002). Urgencias por drogas de síntesis. *Medicina Integral*, 39(7), 297–307.
- Baptiste, G. G., Alexopoulos, A. S., Masud, T. & Bonsall, J. M. (2015). Systemic Levamisole-Induced Vasculitis in a Cocaine User without Cutaneous Findings: A Consideration in Diagnosis. *Case Reports in Medicine*, 2015, 10–12.

- Barbera, N., Busardò, F. P., Indorato, F. & Romano, G. (2013). The pathogenetic role of adulterants in 5 cases of drug addicts with a fatal outcome. *Forensic Science International*, 227(1–3), 74–76.
- Becker, J., Neis, P., Röhrich J. & Zornlein, S. (2003). A fatal paramethoxymethamphetamine intoxication. *Legal Medicine (Tokyo)*, 5, Suppl 1, S138–141.
- Belfonte, C. D., Shanmugam, V. K., Kieffer, N., Coker, S., Boucree, S. & Kerr, G. (2013). Levamisole-induced occlusive necrotising vasculitis in cocaine abusers: an unusual cause of skin necrosis and neutropenia. *International Wound Journal*, 10(5), 590–596.
- Belgian Early Warning System on Drugs (BEWSD) (2014). 4-Fluoroamphetamine and highly dosed MDMA tablets. Alerts by BEWSD.
- Bernal, H. H. (2010). Caracterización Química de las Drogas de Síntesis que se comercializan en Bogotá. Report developed at Observatorio de Drogas de Colombia.
- Bernardo, N. P., Siqueira, M. E. P. B., de Paiva, M. J. N. & Maia, P. P. (2003). Caffeine and other adulterants in seizures of street cocaine in Brazil. *International Journal of Drug Policy*, 14(4), 331–334.
- Bertol, E., Bigagli, L., D’Errico, S., Mari, F., Palumbo, D., Pascali, J. P. & Vaiano, F. (2018). Analysis of illicit drugs seized in the Province of Florence from 2006 to 2016. *Forensic Science International*, 284, 194–203.
- Bertol, E., Mari, F., Di Milia, M. G., Politi, L., Furlanetto, S. & Karch, S. B. (2011). Determination of aminorex in human urine samples by GC-MS after use of levamisole. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55(5), 1186–1189.
- Bertucci, C., Tedesco, D., Fabini, E., Di Pietra, A. M., Rossi, F., Garagnani, M., ... Andrisano, V. (2014). Determination of levamisole and tetramisole in seized cocaine samples by enantioselective high-performance liquid chromatography and circular dichroism detection. *Journal of Chromatography A*, 1363, 150–154.
- Booth, R. E. (2013). Krokodil and other home-produced drugs for injection: a perspective from Ukraine. *International Journal of Drug Policy*, 24(4), 277–278.

- Botelho, É. D., Cunha, R. B., Campos, A. F. C. & Maldaner, A. O. (2014). Chemical Profiling of Cocaine Seized by Brazilian Federal Police in 2009-2012: Major Components. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 25(4), 611–618.
- Boyer, E. W. & Shannon, M. (2005). The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352 (11), 1112–1120.
- Brackney, M., Baumbach, J., Ewers, C., Martinez, A., Hagan, J., Czuchlewski, D., ... Reuter, N. (2009). Agranulocytosis Associated with Cocaine Use — Four States, March 2008–November 2009. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 58 (49), 1381–1385.
- Broséus, J., Gentile, N., Bonadio Pont, F., Garcia Gongora, J. M., Gasté, L. & Esseiva, P. (2015). Qualitative, quantitative and temporal study of cutting agents for cocaine and heroin over 9 years. *Forensic Science International*, 257, 307–313.
- Broséus, J., Gentile, N. & Esseiva, P. (2016). The cutting of cocaine and heroin: A critical review. *Forensic Science International*, 262, 73–83.
- Browne Jr., T. (2015). Toxic Adulterants and Public Health Implications. Fifty-seventh Regular Session. Organization of American States. CICAD. Washington, D.C.
- Brunt, T. M., Nagy, C., Bücheli, A., Martins, D., Ugarte, M., Beduwe, C. & Ventura Vilamala, M. (2017). Drug testing in Europe: monitoring results of the Trans European Drug Information (TEDI) project. *Drug Testing and Analysis*, 9(2), 188–198.
- Brunt, T. M., Rigter, S., Hoek, J., Vogels, N., van Dijk, P. & Niesink, R. J. M. (2009). An analysis of cocaine powder in the Netherlands: Content and health hazards due to adulterants. *Addiction*, 104(5), 798–805.
- Brunt, T. M., van den Berg, J., Pennings, E. & Venhuis, B. (2017). Adverse effects of levamisole in cocaine users: a review and risk assessment. *Archives of Toxicology*, 91(6), 2303–2313.
- Buchanan, J. A., Heard, K., Burbach, C., Wilson, M. L. & Dart, R. (2011). Prevalence of Levamisole in Urine Toxicology Screens Positive for Cocaine in an Inner-City Hospital. *JAMA*, 305 (16), 1657–1658.

- Buchanan, J. A. & Lavonas, E. J. (2012). Agranulocytosis and other consequences due to use of illicit cocaine contaminated with levamisole. *Current Opinion in Hematology*, 19(1), 27–31.
- Buchanan, J. A., Oyer, R. J., Patel, N. R., Jacquet, G. A., Bornikova, L., Thienelt, C., ... Lavonas, E. J. (2010). A Confirmed Case of Agranulocytosis after Use of Cocaine Contaminated with Levamisole. *Journal of Medical Toxicology*, 6(2), 160–164.
- Busardò, F. P., Pichini, S., Pacifici, R. & Karch, S. B. (2016). The Never-Ending Public Health Issue of Adulterants in Abused Drugs. *Journal of Analytical Toxicology*, 40, 561–562.
- Busse, F. P., Fiedler, G. M., Leichtle, A., Hentschel, H. & Stumvoll, M. (2008). Lead Poisoning Due to Adulterated Marijuana in Leipzig. *Deutsches Arzteblatt International*, 105(44), 757–762.
- Busse, F. P., Omid, L., Timper, K., Leichtle, A., Windgassen, M., Kluge, E. & Stumvoll, M. (2008). Lead Poisoning Due to Adulterated Marijuana. *New England Journal of Medicine*, 358 (15), 1641–1642.
- Buxton, J. A., Omura, J., Kuo, M., Ross, C., Tzemis, D., Pursell, R., ... Carleton, B. (2015). Genetic determinants of cocaine-associated agranulocytosis. *BMC Research Notes*, 8, 240.
- Caldicott, D. G. E., Edwards, N. A., Kruys, A., Kirkbride, K. P., Sims, D. N., Byard, R. W., ... Irvine, R. J. (2003). Dancing with “Death”: P-Methoxyamphetamine Overdose and Its Acute Management. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 41(2), 143–154.
- Canadian Centre on Substance Abuse and Addiction. Canadian Community Epidemiology Network on Drug Use. (2016). Novel Synthetic Opioids in Counterfeit Pharmaceuticals and Other Illicit Street Drugs. *CCENDU Bulletin*, 1–6.
- Carrara, C., Emili, S., Lin, M. & Alpers, C. E. (2016). Necrotizing and crescentic glomerulonephritis with membranous nephropathy in a patient exposed to levamisole-adulterated cocaine. *Clinical Kidney Journal*, 9(2), 234–238.
- Carlson, A. Q., Tuot, D. S., Jen, K. Y., Butcher, B., Graf, J., Sam, R. & Imboden, J. B. (2014). Pauci-Immune Glomerulonephritis in Individuals with Disease Associated with

- Levamisole-Adulterated Cocaine: A Series of 4 Cases. *Medicine (United States)*, 93(17), 290–297.
- Carroll, J. J., Marshall, B. D. L., Rich, J. D. & Green, T. C. (2017). Exposure to fentanyl-contaminated heroin and overdose risk among illicit opioid users in Rhode Island: A mixed methods study. *International Journal of Drug Policy*, 46, 136–145.
- Caudevilla, F., Ventura, M., Fornís, I., Barratt, M. J., Vidal, C., Ildanosa, C. G., ... Calzada, N. (2016). Results of an international drug testing service for cryptomarket users. *International Journal of Drug Policy*, 35, 38–41.
- Carvalho, D. G. & Mídio, A. F. (2003). Quality of cocaine seized in 1997 in the street-drug market of São Paulo city, Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 39, 71–75.
- Castaño G. (2000). Cocaínas fumables en Latinoamérica. *Adicciones*, 12(4), 541–550.
- Castro, A. G., Silva, R. O., Santos, B. S. & Seabra, G.M. (2017). Crack-cocaine cutting agents in Brazil: Why phenacetin? Abstract Symposium.
- Centers for Disease Control and Prevention (2005). Atypical Reactions Associated with Heroin Use — Five States, January–April 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 54(32), 793–796.
- Centers for Disease Control and Prevention (2018). Outbreak Alert Update: Potential Life-Threatening Vitamin K-Dependent Antagonist Coagulopathy Associated with Synthetic Cannabinoids Use. CDC bulletin.
- Chakladar, A., Willers, J. W., Pereskokova, E., Beaumont, P. O. & Uncles, D. R. (2010). White powder, blue patient: Methaemoglobinaemia associated with benzocaine-adulterated cocaine. *Resuscitation*, 81, 138–139.
- Chang, A., Osterloh, J. & Thomas, J. (2010). Levamisole: A dangerous new cocaine adulterant. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(3), 408–411.
- Chasin, A. A. M., Carvalho, D. G, Pedrozo, M. F. M., Souza, M. C. E. & Sanson, L. N. (2003). Ocurrência de Lidocaine in Samples of Crack / Cocaine Seizures in the Metropolitan Region of São Paulo and in Biological Fluids Analyzed in the Forensic Toxicology Laboratory, Medical Legal Institute (IML) in São Paulo from January to

- June of 2000. *Bulletin of the International Association of Forensic Toxicologists* (TIAFT), 33 (1), 7–10.
- Cheng, J. Y. K., Chan, M. F., Chan, T. W. & Hung, M. Y. (2006). Impurity profiling of ecstasy tablets seized in Hong Kong by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Science International*, 162(1–3), 87–94.
- Chintalova-Dallas, R., Case, P., Kitsenko, N. & Lazzarini, Z. (2009). Boltushka: A homemade amphetamine-type stimulant and HIV risk in Odessa, Ukraine. *International Journal of Drug Policy*, 20(4), 347–351.
- Choe, S., Heo, S., Choi, H., Kim, E., Chung, H. & Lee, J. (2013). Analysis of pharmaceutical impurities in the methamphetamine crystals seized for drug trafficking in Korea. *Forensic Science International*, 227(1–3), 48–51.
- Chung, C., Tume, P. C., Birnbaum, R., Tan, B. H., Sharp, L., McCoy, E., Mercurio, M. G. & Craft, N. (2011). Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropeniae—a potential public health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65,(4), 722–725.
- Ciccarone, D., Ondocsin, J. & Mars, S. G. (2017). Heroin uncertainties: Exploring users’ perceptions of fentanyl-adulterated and -substituted ‘heroin.’ *International Journal of Drug Policy*, 46, 146–155.
- Cole, C., Jones, L., McVeigh, J., Kicman, A., Syed, Q. & Bellis, M. A. (2010). *Cut: A Guide to Adulterants, Bulking Agents and Other Contaminants found in Illicit Drugs*.
- Cole, C., Jones, L., McVeigh, J., Kicman, A., Syed, Q. & Bellis, M. (2011). Adulterants in illicit drugs: A review of empirical evidence. *Drug Testing and Analysis*, 3(2), 89–96.
- Collister, D., Sathianathan, C., Ryz, K., Karpinski, M., Bernstein, K. & Gibson, I. W. (2017). ANCA Associated Vasculitis Secondary to Levamisole-Adulterated Cocaine with Associated Membranous Nephropathy: A Case Series. *American Journal of Nephrology*, 45(3), 209–216.
- Cosby, D. (2014). Adulterants and interpretive challenges in forensic science: effects on colorimetric spot tests for presumptive drug identification and adverse side effects in

the body. Thesis. Boston: Boston University Theses & Dissertations. Boston University School of Medicine.

Costa, J. L. (2008). Eletroforese capilar como ferramenta analítica para toxicologia forense. Doctoral thesis. São Paulo, Brazil.

Costa, J. L., Maldaner, A. O., Zacca, J. J, Maurício L. V.; Botelho, E., Pereira, L. J. R., ... Braga, J. W. (2013). Análise da cocaína apreendida na cidade de São Paulo em 2011/2012 - Perfil químico do crack e outras formas de apresentação. Paper presented at the 36th Annual Meeting of the Brazilian Chemical Society, Aguas de Lindóia, São Paulo.

Curry, S. C & Kang, A. M. (2017). Toxicant-Induced Hematologic Syndromes. In Brent J., Burkhart, K., Dargan, P., Hatten, B., Mégarbane, B., Palmer, R., ... White, J. (eds). *Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient, Second Edition*, 645–659. Switzerland: Springer.

Da Silva Junior, R. C., Gomes, C. S., Goulart Junior, S., Almeida, F. V., Grobério, T. S., Braga, J.W., ... Maldaner, A. O. (2012). Demystifying “oxi” cocaine: Chemical profiling analysis of a “new Brazilian drug” from Acre State. *Forensic Science International*, 221(1-3), 113-119.

De Souza, L. M., Rodriguez, R. R. T., Santos, H., Costa, H. B., Merlo, B. B., Filgueiras, P. R., ... Romão, W. (2016). A survey of adulterants used to cut cocaine in samples seized in the Espírito Santo State by GC–MS allied to chemometric tools. *Science and Justice*, 56, 73–79.

Delourme, J., Delattre, C., Godard, P., Steenhouwer, F. & Just, N. (2009). Respiratory consequences of inhalation of adulterated cannabis. Abstract. *Revue des Maladies Respiratoires*, 26 (5), 552–556.

Department of Health (Scotland) (2007). Update on Seizures of Cannabis Contaminated with Glass Particles.

Derlet, R. W. & Albertson, T. E. (1989). Potentiation of cocaine toxicity with calcium channel blockers. *American Journal of Emergency Medicine*, 7, (5), 464–468.

- Dettmeyer, R. B., Verhoff, M. A., Brückel, B. & Walter, D. (2010). Widespread pulmonary granulomatosis following long time intravenous drug abuse—A case report. *Forensic Science International*, 197(1–3), 27–30.
- Dolan, S. B., Chen, Z., Huang, R. & Gatch, M. B. (2018). “Ecstasy” to addiction: Mechanisms and reinforcing effects of three synthetic cathinone analogs of MDMA. *Neuropharmacology*, 133, 171–180.
- Drug Enforcement Administration (2013). Levamisole (Ergamisol®). Office of Diversion Control. Drug & Chemical Evaluation Section.
- Drug Enforcement Administration (2016). Counterfeit Prescription Pills Containing Fentanyl: A Global Threat. *DEA Intelligence Brief*, 021–16.
- Drug Enforcement Administration (2016). (U) National Heroin Threat Assessment Summary – Updated. *DEA Intelligence Report*, 031–16.
- Drug Enforcement Administration (2017). Fentanyl: A Briefing Guide for First Responders. DEA report.
- Drug Enforcement Administration. Diversion Control Division. National Forensic Laboratory Information System (2017). NFLIS Brief: Fentanyl, 2001–2015. *NFLIS Brief*.
- Drug Enforcement Administration Miami Field Division (2018). (U) Deadly Contaminated Cocaine Widespread in Florida. *DEA Bulletin*, 039–18.
- Drug Enforcement Administration Philadelphia Field Division (2018). Cocaine/Fentanyl Combination in Pennsylvania. *DEA Bulletin*, 059–18.
- Drug Enforcement Administration (2018). Fentanyl Remains the Most Significant Synthetic Opioid Threat and Poses the Greatest Threat to the Opioid User Market in the United States. *DEA Intelligence Brief*, 003–18.
- Drummer, O. H. (2018). Fatalities caused by novel opioids: a review. *Forensic Sciences Research*, 1–16.
- Dubé, P. (2010). Agranulocytose induite par la consommation de cocaïne contaminée au lévamisole. Institut National de Santé Publique du Québec.

- Duffau, B., Rojas, S., Fuentes, P. & Triviño, I. (2015). Composition profile of cocaine in Chile: the current situation and adulteration with levamisole. *Revista Chilena de Salud Pública*, 19 (1), 78–82.
- Dunkley, E. J. C., Isbister, G. K., Sibbritt, D., Dawson, A. H. & Whyte, I. M. (2003). The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM: An International Journal of Medicine*, 96(9), 635–642.
- Edison, L., Erickson, A., Smith, S., Lopez, G., Hon, S., King, A., ... Drenzek, C. (2017). *Notes from the Field: Counterfeit Percocet–Related Overdose Cluster — Georgia, June 2017*. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66 (41), 1119–1120.
- Energy Control International (2018). Fentanyl and fentanyl derivatives (1): Adulterated heroin samples from cryptomarkets. Technical Reports 001.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2005). Intoxications with cocaine adulterated with atropine in four EU Member States. Information from the EMCDDA and REITOX Early Warning System, Dec. 2004–Feb. 2005, 1–10.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2014). EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 4,4'-DMAR (4-methyl-5-(4-methylphenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-amine). *Joint Reports*. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2016). Recent changes in Europe's MDMA/ecstasy market. *EMCDDA Rapid Communication*. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Evrard, I., Legleye, S. & Cadet-Taïrou, A. (2010). Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France. *International Journal of Drug Policy*, 21(5), 399–406.
- Farmer, R. W., Malhotra, P. S., Mays, M. P., Egger, M. E., Smith, J. W., Jortani, S. A., ... Franklin, G. A. (2012). Necrotizing peripheral vasculitis/vasculopathy following the use of cocaine laced with levamisole. *Journal of Burn Care and Research*, 33(1), 6–11.
- Fernández Ruiz, J., Lorenzo Fernández, P. & Leza Cerro, J. C. (2009). Cannabis (I). *Farmacología*. In: Lorenzo, P., Ladero, J.M., Leza, J.C. & Lizasoain, I. (eds.)

Drogodependencias: Farmacología. Patología. Psicología. Legislación. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Ferreira, N. G. (2018). Investigação de adulterants em amostras de cocaína apreendidas na região de Araçatuba no período de 2014 a 2015. Ribeirão Preto. Master's dissertation – Ribeirão Preto School of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo.

Fiorani, G., Gasparetto, J. C., Pontarolo, R., Gonçalves A. G. (2014). Development and validation of an HPLC-DAD method for simultaneous determination of cocaine, benzoic acid, benzoylecgonine and the main adulterants found in products based on cocaine. *Forensic Science International*, 235, 32–39.

Florez, D. H. Â., dos Santos Moreira, A. M., da Silva, P. R., Brandão, R., Borges, M. M. C., de Santana, F. J. M. & Borges, K. B. (2017). Desomorphine (Krokodil): An overview of its chemistry, pharmacology, metabolism, toxicology and analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 173, 59–68.

Formeister, E. J., Falcone, M. T. & Mair, E. A. (2015). Facial Cutaneous Necrosis Associated with Suspected Levamisole Toxicity from Tainted Cocaine Abuse. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 124(1), 30–34.

Friend, K., Milone, M. C. & Perrone, J. (2012). Hyponatremia Associated with Levamisole-Adulterated Cocaine Use in Emergency Department Patients. *Annals of Emergency Medicine*, 60(1), 94–96.

Fucci, N. (2004). Phenacetin and cocaine in a body packer. *Forensic Science International*, 141(1), 59–61.

Fucci, N. (2007). Unusual adulterants in cocaine seized on Italian clandestine market. *Forensic Science International*, 172(2–3), 2007.

Fukushima, A. R., Carvalho, V. M., Carvalho, D. G., Diaz, E., Bustillos, J. O. W. V., Spinosa, H. de S. & Chasin, A. A. M. (2014). Purity and adulterant analysis of crack seizures in Brazil. *Forensic Science International*, 243, 95–98.

Garcés Montoya, J., Berrouet Mejía, M. C. & Velásquez Escobar, M. C. (2015). Presentación de tres casos de síndrome cocaína-levamisole en Medellín. *Revista CES Medicina*, 29(2), 295–304.

- Galicia, M., Alonso, J. R. & Nogué, S. (2014). Intoxicaciones por drogas de abuso: Sustancias emergentes en el siglo XXI. *Emergencias*, 26(6), 472–480.
- Gahr, M., Freudenmann, R. W., Hiemke, C., Gunst, I. M., Connemann, B. J. & Schönfeldt-Lecuona, C. (2012). Desomorphine goes “crocodile.” *Journal of Addictive Diseases*, 31, 407–412.
- Garzón M. W. F., Parada A. F. & Florián R., N. M. (2009). Análisis forense de muestras de cocaína producidas en Colombia: I. Perfil cromatográfico de muestras de clorhidrato de cocaína. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 16(2), 228–236.
- Gee, P. & Martin, E. (2012). Toxic cocktail: Methanol poisoning in a tourist to Indonesia. *EMA - Emergency Medicine Australasia*, 24(4), 451–453.
- Gee, P., Schep, L. J., Jensen, B. P., Moore, G. & Barrington, S. (2016). Case series: toxicity from 25B-NBOMe – a cluster of N-bomb cases. *Clinical Toxicology*, 54(2), 141-6.
- Ghaderi, A., Vahdati-Mashhadian, N., Oghabian, Z., Moradi, V., Afshari, R. & Mehrpour, O. (2015). Thallium exists in opioid poisoned patients. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 4–7.
- Giovanetti, F. (2013). Methanol poisoning among travellers to Indonesia. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 11(3), 190–193.
- Gladden, R. M., Martinez, P. & Seth, P. (2016). Fentanyl Law Enforcement Submissions and Increases in Synthetic Opioid-Involved Overdose Deaths — 27 states, 2013–2014. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65 (33), 837-843.
- Gonzalez-Duarte, A. & Williams, R. (2013). Cocaine-induced recurrent leukoencephalopathy. *Neuroradiology Journal*, 26(5), 511–513.
- Grobério, T. S., Zacca, J. J., Botelho, É. D., Talhavini, M. & Braga, J. W. B. (2015). Discrimination and quantification of cocaine and adulterants in seized drug samples by infrared spectroscopy and PLSR. *Forensic Science International*, 257, 297–306.
- Grosser, T., Smyth, E. M. & Fitzgerald, G. A. (2018). Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. In: Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R. &

- Knollmann, B.C. (eds). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition*, 685-709. New York: McGraw-Hill.
- Guirguis, A., Corkery, J. M., Stair, J. L., Kirton, S. B., Zloh, M. & Schifano, F. (2017). Intended and unintended use of cathinone mixtures. *Human Psychopharmacology*, 32(3), 1–17.
- Han, C., Sreenivasan, G. & Dutz, J. P. (2011). Cases: Reversible retiform purpura: a sign of cocaine use. *Canadian Medical Association Journal*, 183(9), 597–600.
- Hantson, P., Di Fazio, V., Del Mar Ramirez Fernandez, M., Samyn, N., Duprez, T. & van Pesch, V. (2015). Susac-Like Syndrome in a Chronic Cocaine Abuser: Could Levamisole Play a Role? *Journal of Medical Toxicology*, 11(1), 124–128.
- Hassanian-Moghaddam, H., Nikfarjam, A., Mirafzal, A., Saberinia, A., Nasehi, A. A., Masoumi Asl, H. & Memaryan, N. (2015). Methanol mass poisoning in Iran: Role of case finding in outbreak management. *Journal of Public Health (United Kingdom)*, 37(2), 354–359.
- Hayatbakhsh, M. M., Oghabian, Z., Conlon, E., Nakhaee, S., Amirabadizadeh, A. R., Zahedi, M. J., ... Mehrpour, O. (2017). Lead poisoning among opium users in Iran: an emerging health hazard. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 12(1), 43.
- Head, J. M. (2016). Synthetic Drug Threats in the United States. Webinar presentation. National Drug Early Warning System. University of Maryland.
- Health and Human Services Department. County of Sacramento, California.
Sacramento County Division of Public Health (2016). Drug Overdose Health Alert: Counterfeit Norco Containing Fentanyl. April 1, 2016.
- Hearne, E., Grund, J. P. C., Van Hout, M. C. & McVeigh, J. (2016). A scoping review of home-produced heroin and amphetamine-type stimulant substitutes: Implications for prevention, treatment, and policy. *Harm Reduction Journal*, 13(1), 1–11.
- Hess, C., Ritke, N., Sydow, K., Mehling, L. M., Ruehs, H., Madea, B. & Musshoff, F. (2014). Determination of levamisole, aminorex, and pemoline in plasma by means of liquid chromatography-mass spectrometry and application to a pharmacokinetic study of levamisole. *Drug Testing and Analysis*, 6(10), 1049–1054.

- Hieger, M. A., Emswiler, M. P., Maskell, K. F., Sentz, J. T., Miller, K. B., Wolf, C. E., ... Wills, B. K. (2016). A Case Series of Clenbuterol Toxicity Caused by Adulterated Heroin. *Journal of Emergency Medicine*, 51(3), 259–261.
- Hovda, K. E., Hunderi, O. H., Rudberg, N., Froyshov, S. & Jacobsen, D. (2004). Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: Clinical study in 28 patients. *Intensive Care Medicine*, 30(9), 1842–1846.
- Hovda, K. E., Hunderi, O. H., Tafjord, A., Dunlop, O. & Rudberg, N. (2005). Methanol outbreak in Norway 2002 – 2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *Journal of Internal Medicine*, 258(2), 181–190.
- Hovda, K. E., Mc Martin, K. & Jacobsen, D. Methanol and Formaldehyde (2017). In Brent J., Burkhart, K., Dargan, P., Hatten, B., Megarbane, B., Palmer, R., ... White, J. (eds). *Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient, Second Edition*, 1769-1786. Switzerland: Springer.
- Hoffman R.S. (2015). Methylxanthines and selective beta2-adrenergic agonists. In Hoffman, R.S, Howland, M.A., Lewin, N.A., Nelson, L.S. & Goldfrank, L.R. (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Tenth Edition*. New York: McGraw-Hill.
- Hoffman, R. S., Kirrane, B. M. & Marcus, S. M. (2008). A Descriptive Study of an Outbreak of Clenbuterol-Containing Heroin. *Annals of Emergency Medicine*, 52(5), 548–553.
- Hofmaier, T., Luf, A., Seddik, A., Stockner, T., Holy, M., Freissmuth, M., ... Kudlacek, O. (2014). Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. *Neurochemistry International*, 73(1), 32–41.
- Hunter, L., Gordge, L., Dargan, P. I. & Wood, D. M. (2011). Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(1), 18–26.
- Illinois Department of Public Health. Prevention and Wellness (2018). Synthetic Cannabinoids. Warning: Synthetic Cannabinoids Linked to Bleeding. Report.

- Indorato, F., Romano, G. & Barbera, N. (2016). Levamisole-adulterated cocaine: Two fatal case reports and evaluation of possible cocaine toxicity potentiation. *Forensic Science International*, 265, 103–106.
- Isaacs, R. C. A., Harper, M. M. & Miller, E. C. (2017). Analytical challenges in the confirmative identification of dipyrone as an adulterant in illicit drug samples. *Forensic Science International*, 270, 185–192.
- Isbister, G. K., Buckley, N. A. & Whyte, I. M. (2007). Serotonin toxicity: A practical approach to diagnosis and treatment. *Medical Journal of Australia*, 187 (6), 361–365.
- Jadhav, P., Tariq, H., Niazi, M. & Franchin, G. (2015). Recurrent Thrombotic Vasculopathy in a Former Cocaine User. *Case Reports in Dermatological Medicine*, 2015, 1–3.
- Jalili, M. & Azizkhani, R. (2009). Lead Toxicity Resulting from Chronic Ingestion of Opium. *Western Journal of Emergency Medicine*, 10(4), 244–246.
- Jang, D. H. Amphetamines. (2015). In Hoffman, R.S, Howland, M.A., Lewin, N.A., Nelson, L.S. & Goldfrank, L.R. (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Tenth Edition*, 1030–1041. New York: McGraw-Hill.
- Jarwani, B., Motiani, P., Divetia, R. & Thakkar, G. (2012). Rare combination of bilateral putaminal necrosis, optic neuritis, and polyneuropathy in a case of acute methanol intoxication among patients met with hooch tragedy in Gujarat, India. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 5(4), 356.
- Jarwani, B. S., Motiani, P. D. & Sachdev, S. (2013). Study of various clinical and laboratory parameters among 178 patients affected by hooch tragedy in Ahmedabad, Gujarat (India): A single center experience. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*, 6(2), 73–77.
- Jeong, H. S., Layher, H., Cao, L., Vandergriff, T. & Dominguez, A. R. (2016). Pyoderma gangrenosum (PG) associated with levamisole-adulterated cocaine: Clinical, serologic, and histopathologic findings in a cohort of patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5), 892–898.

- Johansen, S. S., Hansen, A. C., Müller, I. B., Lundemose, J. B. & Franzmann, M.-B. (2003). Three Fatal Cases of PMA and PMMA Poisoning in Denmark. *Journal of Analytical Toxicology*, 27(4), 253–256.
- Jones, H. E., Suarez Ordoñez, R. & Browne, T. (2015). Little Fly Wing : a new drug of concern in Argentina. *Addiction*, 110(9), 1534.
- Juanena, C., Cappeletti, F., Pascale, A., Negrin, A., Durante, S., Graciano, R., & Rocha, A. (2017). Cocaína adulterada con Levamisol: reporte de 3 casos. *Revista Médica del Uruguay*, 33(2), 133–139.
- Karch, S. B., Busardò, F. P., Vaiano, F., Portelli, F., Zaami, S. & Bertol, E. (2016). Levamisole adulterated cocaine and pulmonary vasculitis: Presentation of two lethal cases and brief literature review. *Forensic Science International*, 265, 96–102.
- Karch, S. B., Mari, F., Bartolini, V. & Bertol, E. (2012). Aminorex poisoning in cocaine abusers. *International Journal of Cardiology*, 158(3), 344–346.
- Karch, S. B., Defraia, B., Messerini, L., Mari, F., Vaiano, F. & Bertol, E. (2014). Aminorex associated with possible idiopathic pulmonary hypertension in a cocaine user. *Forensic Science International*, 240, e7–e10.
- Khan, M. S., Khan, Z., Khateeb, F., Moustafa, A., Taleb, M. & Yoon, Y. (2018). Recurrent Levamisole-Induced Agranulocytosis Complicated by Bowel Ischemia in a Cocaine User. *American Journal of Case Reports*, 19, 630–633.
- Klar, S., Brodtkin, E., Gibson, E., Padhi, S., Predy, C., Green, C. & Lee, V. (2016). *Notes from the Field: Furanyl-Fentanyl Overdose Events Caused by Smoking Contaminated Crack Cocaine — British Columbia, Canada, July 15–18, 2016*. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(37), 1015–1016.
- Klemenc, S. (2000). Noscapine as an adulterant in illicit heroin samples. *Forensic Science International*, 108(1), 45–49.
- Knowles, L., Buxton, J. A., Skuridina, N., Achebe, I., LeGatt, D., Fan, S., ... Talbot, J. (2009). Levamisole tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. *Harm Reduction Journal*, 6, 1–7.

- Knuth, M., Temme, O., Daldrup, T. & Pawlik, E. (2018). Analysis of cocaine adulterants in human brain in cases of drug-related death. *Forensic Science International*, 285, 86–92.
- Kraut, J. A. & Mullins, M. E. (2018). Toxic Alcohols. *New England Journal of Medicine*, 378(3), 270–80.
- Kudlacek, O., Hofmaier, T., Luf, A., Stockner, T., Nagy, C., Holy, M., ... Sitte, H. H. (2017). Cocaine Adulterants and Effects on Monoamine Transporters. *The Neuroscience of Cocaine*, 59–68. Elsevier Inc.
- Kudlacek, O., Hofmaier, T., Luf, A., Mayer, F. P., Stockner, T., Nagy, C., ... Sitte, H. H. (2017). Cocaine adulteration. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 83–84, 75–81.
- Lapachinske, S. F., Okai, G. G., dos Santos, A., de Bairros, A. V. & Yonamine, M. (2015). Analysis of cocaine and its adulterants in drugs for international trafficking seized by the Brazilian Federal Police. *Forensic Science International*, 247, 48–53.
- Larocque, A. & Hoffman, R. S. (2012). Levamisole in cocaine: Unexpected news from an old acquaintance. *Clinical Toxicology*, 50(4), 231–241.
- Lawrence, L. A., Jiron, J. L., Lin, H.-S. & Folbe, A. J. (2014). Levamisole-Adulterated Cocaine Induced Skin Necrosis of Nose, Ears, and Extremities: Case Report. *Allergy & Rhinology*, 5(3), 132–136.
- Lee, D., Chronister, C. W., Broussard, W. A., Utley-Bobak, S. R., Schultz, D. L., Vega, R. S. & Goldberger, B. A. (2016). Illicit Fentanyl-Related Fatalities in Florida: Toxicological Findings. *Journal of Analytical Toxicology*, 40(8), 588–594.
- Lee, K. C., Ladizinski, B. & Federman, D. G. (2012). Complications Associated with Use of Levamisole-Contaminated Cocaine: An Emerging Public Health Challenge. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(6), 581–586.
- Liu, Y. W. J., Mutnuri, S., Siddiqui, S. B., Weikle, G. R., Oladipo, O., Ganti, N., ... Afrouzian, M. (2016). Levamisole-Adulterated Cocaine Nephrotoxicity: Ultrastructural Features. *American Journal of Clinical Pathology*, 145(5), 720-726.
- Lopera, G. (2016). Vasculitis y neutropenia asociada al consumo de cocaína adulterada con levamisol: Nuevas complicaciones para viejos problemas clínicos. *Revista de Patología Dual*, 3(3), 1–8.

- López-Hill, X., Prieto, J. P., Meikle, M. N., Urbanavicius, J., Abin-Carriquiry, J. A., Prunell, G., ... Scorza, M. C. (2011). Coca-paste seized samples characterization: Chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. *Behavioural Brain Research*, 221(1), 134–141.
- Lurie, Y., Gopher, A., Lavon, O., Almog, S., Sulimani, L. & Bentur, Y. (2012). Severe paramethoxymethamphetamine (PMMA) and paramethoxyamphetamine (PMA) outbreak in Israel. *Clinical Toxicology*, 50(1), 39–43.
- Maciel, M. E. & Duranona, K. B. (2016). Agranulocitosis adquirida: planteos diagnósticos. *Hematología*, 20 (1), 115–118.
- Magalhães, E. J., Nascentes, C. C., Pereira, L. S. A., Guedes, M. L. O., Lordeiro, R. A., Auler, L. M. L. A., ... de Queiroz, M. E. L. R. (2013). Evaluation of the composition of street cocaine seized in two regions of Brazil. *Science and Justice*, 53(4), 425–432.
- Magliocca, K. R., Coker, N. A. & Parker, S. R. (2013). The Head, Neck, and Systemic Manifestations of Levamisole-Adulterated Cocaine Use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(3), 487–492.
- Maldaner, A. O., Botelho, E. D., Zacca, J. J., Camargo, M. A., Bragab, J. W. & Grobério, T. S. (2015). Brazilian Federal District Cocaine Chemical Profiling - Mass Balance Approach and New Adulterant Routinely Quantified (Aminopyrine). *Journal of Brazilian Chemical Society*, 26 (6), 1227–1231.
- Maldaner, A., Botelho, E., Zacca, J., Melo, R. C. A., Costa, J. L., Zancanaro, I., ... Paixão, T. R. L. C. (2016). Chemical Profiling of Street Cocaine from Different Brazilian Regions. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 27, 719–726.
- Manini, A., Labinson, R. M., Kirrane, B., Hoffman, R. S., Rao, R., Stajic, M. & Nelson, L. S. (2008). A novel neuromuscular syndrome associated with clenbuterol-tainted heroin. *Clinical Toxicology*, 46(10), 1088–1092.
- Marcelo, M. C. A., Mariotti, K. C., Ferrão, M. F. & Ortiz, R. S. (2015). Profiling cocaine by ATR–FTIR. *Forensic Science International*, 246, 65–71.
- Marquez, J., Aguirre, L., Muñoz, C., Echeverri, A., Restrepo, M. & Pinto, L. F. (2017). Cocaine-Levamisole-Induced Vasculitis/Vasculopathy Syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 19(6), 1–5.

- Martello, S., Pieri, M., Ialongo, C., Pignalosa, S., Noce, G., Vernich, F., ... Marsella, L. T. (2017). Levamisole in Illicit Trafficking Cocaine Seized: A One-Year Study. *Journal of Psychoactive Drugs*, 49(5), 408–412.
- Martins, D., Barratt, M. J., Pires, C. V., Carvalho, H., Vilamala, M. V., Espinosa, I. F. & Valente, H. (2017). The detection and prevention of unintentional consumption of DOx and 25x-NBOMe at Portugal's Boom Festival. *Human Psychopharmacology*, 32(3), 1–6.
- Matiuk, D.M. (2014). Krokodil: A Monstrous Drug with Deadly Consequences. *Journal of Addictive Disorders*.
- Matthews, A. R., Oladapo, O. & Morgan, B.W. (2009). A cocaine death with concomitant adulterant-induced toxicity. Abstract, *Clinical Toxicology*, 47 (7), 702-765.
- McIntyre, I. M., Trochta, A., Gary, R. D., Malamatos, M. & Lucas, J. R. (2015). An Acute Acetyl Fentanyl Fatality: A Case Report With Postmortem Concentrations. *Journal of Analytical Toxicology*, 39(6), 490–494.
- McLaren, J., Swift, W., Dillon, P. & Allsop, S. (2008). Cannabis potency and contamination: A review of the literature. *Addiction*, 103(7), 1100–1109.
- McPartland, J. M. (2008). Adulteration of cannabis with tobacco, calamus, and other cholinergic compounds. *Cannabinoids*, 3(4), 16–20.
- McPartland, J. M., Blanchon, D. J. & Musty, R. E. (2008). Cannabimimetic effects modulated by cholinergic compounds. *Addiction Biology*, 13(3–4), 411–415.
- Meikle, M., Urbanavicius, G., Prunell, J., Umpiérrez, E. & Abín-Carriquiry, A. (2009). Primer estudio pre-clínico de la acción de pasta base de cocaína en el SNC. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 73, 26–36.
- Michaud, K., Grabherr, S., Shiferaw, K., Doenz, F., Augsburg, M. & Mangin, P. (2014). Acute coronary syndrome after levamisole-adulterated cocaine abuse. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 21, 48–52.
- Mídio, A.F., Silva, O.A., Bei, M.D.C. & De Lima, I.V. (2000). Cocaine content and adulterants in street samples seized in the city of S. Paulo, Brazil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 36(2), 249-251.

Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia (2016). La heroína. Caracterización química y mercado interno. Publication from Sistema de Alertas Tempranas de Drogas del Observatorio de Drogas de Colombia.

Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia (2017). Aparición de nuevas sustancias psicoactivas en Colombia. Report from Sistema de Alertas Tempranas de Drogas del Observatorio de Drogas de Colombia.

Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia (2017). Detección de nueva catinonasintética: comprimidos en forma de Hello Kitty con contenido de butilona. Report from Sistema de Alertas Tempranas de Drogas del Observatorio de Drogas de Colombia.

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España. Plan Nacional sobre Drogas. (2011). Drogas emergentes 6. Sexto reporte de la Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

Misailidi, N., Papoutsis, I., Nikolaou, P., Dona, A., Spiliopoulou, C. & Athanasis, S. (2018). Fentanyl continues to replace heroin in the drug arena: the cases of oxycodone and carfentanyl. *Forensic Toxicology*, 36(1), 12–32.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., & The Prisma Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6(7), e1000097.

Moreira, R. V., da Costa, J. L., Menezes, M. R. & de Faria, D. L. A. (2016). Accessing the chemical profile of ecstasy tablets seized in São Paulo (Brazil) by FT-Raman Spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*, 87, 104–110.

Moritz, E., Austin, C., Wahl, M., DesLauriers, C., Navon, L., Walblay, K., ... Layden, J. (2018). *Notes from the Field: Outbreak of Severe Illness Linked to the Vitamin K Antagonist Brodifacoum and Use of Synthetic Cannabinoids — Illinois, March–April 2018*. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(21), 607-608.

Muirhead, T. T. & Eide, M. J. Toxic Effects of Levamisole in a Cocaine User (2011). *New England Journal of Medicine*, 364(24), e52.

- Muñiz, J. A., Prieto, J. P., González, B., Sosa, M. H., Cadet, J. L., Scorza, C., ... Bisagno, V. (2017). Cocaine and Caffeine Effects on the Conditioned Place Preference Test: Concomitant Changes on Early Genes within the Mouse Prefrontal Cortex and Nucleus Accumbens. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11(October), 1–16.
- National Cannabis Prevention and Information Centre (Australia) (2011). Cannabis contamination. Research brief, 3, 1–2.
- National Crime Agency (United Kingdom) (2017). Recent Deaths Possibly Linked to Fentanyl. Report.
- Nelson, M. E., Bryant, S. M. & Aks, S. E. (2014). Emerging Drugs of Abuse. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(1), 1–28.
- Neves, O. (2013). Caracterização de amostras de cocaína apreendidas pela Polícia civil do estado de Rondônia. Porto Velho, Rondônia, 80p. Master's dissertation – Federal University of Rondônia.
- Neves, O. & Nunes, B. (2008). Adulterants found in mixtures of illegal psychoactive drugs. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 5, 208–218.
- Nicol, J. J. E., Yarema, M. C., Jones, G. R., Martz, W., Pursell, R. A., MacDonald, J. C., ... Buxton, J. A. (2015). Deaths from exposure to paramethoxymethamphetamine in Alberta and British Columbia, Canada: a case series. *CMAJ Open*, 3(1), E83–E90.
- Nikolaou, P., Papoutsis, I., Dona, A., Spiliopoulou, C. & Athanaselis, S. (2014). Beware of 25C-NBOMe: An Nbenzyl substituted Phenethylamine. *Journal of Forensic Toxicology and Pharmacology*, 2014, 3, 3.
- Nolan, A. L. & Jen, K. Y. (2015). Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure. *Diagnostic Pathology*.
- O'Donnell, J. K., Halpin, J., Mattson, C. L., Goldberger, B. A. & Gladden, R. M. (2017). Deaths Involving Fentanyl, Fentanyl Analogs, and U-47700 — 10 states, July–December 2016. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66 (43), 1197–1202.
- O'Neal, R. (2015). A Case of Painful Palpable Purpura. Greenville Sciences Center. Case report.

- Otero, P. C., Torres Triana, L. J., Casanova, R.M. & Rodríguez, S.L. (2012). Intoxicación por superwarfarinas. *Galicia Clínica*, 73 (3), 121–122.
- Paasma, R., Hovda, K. E. & Jacobsen, D. (2009). Methanol poisoning and long term sequelae – a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clinical Pharmacology*, 9, 5–10.
- Paasma, R., Hovda, K. E., Tikkerberi, A. & Jacobsen, D. (2007). Methanol mass poisoning in Estonia: Outbreak in 154 patients. *Clinical Toxicology*, 45(2), 152–157.
- Palamar, J. J., Salomone, A., Vincenti, M. & Cleland, C. M. (2016). Detection of “bath salts” and other novel psychoactive substances in hair samples of ecstasy/MDMA/"Molly" users. *Drug and Alcohol Dependence*, 161, 200–205.
- Pascale, A. (2005). Pasta base de cocaína: Aspectos médico-toxicológicos. *Revista Uruguaya de Ginecología de la Infancia y Adolescencia*, 5 (1), 21–28.
- Pascale, A., Negrin, A. & Laborde, A. (2010). Pasta base de cocaína: experiencia del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. *Adicciones*, 22(3), 227–232.
- Pawlik, E., Mahler, H., Hartung, B., Plässer, G. & Daldrup, T. (2015). Drug-related death: Adulterants from cocaine preparations in lung tissue and blood. *Forensic Science International*, 249, 294–303.
- Pellegrini, D., Young, P., Grosso, V., Massa, M. & Bruetman, J. E. (2013). Agranulocitosis por levamisol asociado a cocaína. *Medicina (Argentina)*, 73(5), 464–466.
- Penido, C. A. F. O., Pacheco, M. T. T., Zângaro, R. A. & Silveira Jr., L. (2015). Identification of Different Forms of Cocaine and Substances Used in Adulteration Using Near-infrared Raman Spectroscopy and Infrared Absorption Spectroscopy. *Journal of Forensic Sciences*, 60(1), 171–178.
- Pichini, S., Solimini, R., Berretta, P., Pacifici, R. & Busardò, F. P. (2017). Acute Intoxications and Fatalities from Illicit Fentanyl and Analogues: An Update. *Therapeutic Drug Monitoring*, 40(1), 38–51.
- Pinilla Ruesca, I. (2013). Valoración de las intoxicaciones individuales y colectivas por metanol. End-of-degree work. University of Zaragoza.

- Phillips, K. A., Hirsch, G. A., Epstein, D. H. & Preston, K. L. (2012). Cardiac Complications of Unwitting Co-injection of Quinine/Quinidine with Heroin in an Intravenous Drug User. *Journal of General Internal Medicine*, 27(12), 1722–1725.
- Poghosyan, Y. M., Hakobyan, K. A., Poghosyan, A. Y., Avetisyan, E. K. (2014). Surgical treatment of jaw osteonecrosis in “Krokodil” drug addicted patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(8), 1639–1643.
- Pourmand, A., Mazer-Amirshahi, M., Chistov, S., Li, A. & Park, M. (2018). Designer drugs: Review and implications for emergency management. *Human and Experimental Toxicology*, 37(1), 94–101.
- Prekupec, M. P., Mansky, P. A. & Baumann, M. H. (2017). Misuse of Novel Synthetic Opioids: A Deadly New Trend. *Journal of Addiction Medicine*, 11(4), 256–265.
- Price, D.P. (2015). Methemoglobin inducers. In Hoffman, R. S., Howland, M. A., Lewin, N. A., Nelson, L. S., Goldfrank, L. R. (eds). *Goldfrank’s Toxicologic Emergencies, Tenth Edition*, 1622–1630. New York: McGraw-Hill.
- Prieto, J. P., Meikle, M. N., Lopez Hill, X., Urbanavicius, J., Abin-Carriquiry, J. A., Prunell, G. & Scorza, M. C. (2012). Relevancia del adulterante activo cafeína en la acción estimulante de la pasta base de cocaína. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 76(1), 35–48.
- Prieto, J. P., Scorza, C., Serra, G.P., Perra, V., Galvalisi, M., Abin-Carriquiry, J. A., ... Valentini, V. (2016). Caffeine, a common active adulterant of cocaine, enhances the reinforcing effect of cocaine and its motivational value. *Psychopharmacology*, 233(15–16), 2879–2889.
- Prosser, J. M. & Nelson, L. S. (2012). The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *Journal of Medical Toxicology*, 8(1), 33–42.
- Puthaviriyakorn, V., Siriviriyasomboon, N., Phorachata, J., Pan-ox, W., Sasaki, T. & Tanaka, K. (2002). Identification of impurities and statistical classification of methamphetamine tablets (Ya-Ba) seized in Thailand. *Forensic Science International*, 126(2), 105–113.

- Quintana, P., Ventura, M., Grifell, M., Palma, A., Galindo, L., Fornís, I., ... Torrens, M. (2017). The hidden web and the fentanyl problem: Detection of ocfentanil as an adulterant in heroin. *International Journal of Drug Policy*, 40, 78–83.
- Raverta, C., Chasin, A., Duffau, B., Barboza, F. & Scorza, C. (2016). *Análisis de la caracterización química de cocaínas fumables: Compendio subregional*. Inter-American Drug Abuse Control Commission (CICAD), Inter-American Observatory on Drugs (OID). [Shorter version available in English: *Analysis of the Chemical Composition of Smokable Cocaine Substances: Subregional Compendium*.]
- Raymon, L.P. & Isenschmid, D.S. (2009). The Possible Role of Levamisole in Illicit Cocaine Preparations. *Journal of Analytical Toxicology*, 33(9), 620–622.
- Refstad, S. (2003). Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a “party drug” with lethal effects. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(10), 1298–1299.
- Risser, D., Uhl, A., Oberndorfer, F., Hönigschnabl, S., Stichenwirth, M., Hirz, R. & Sebald, D. (2007). Is There a Relationship between Street Heroin Purity and Drug-Related Emergencies and/or Drug-Related Deaths? An Analysis from Vienna, Austria. *Journal of Forensic Sciences*, 52(5), 1171–1176.
- Roberts, J. A. & Chévez-Barrios, P. (2015). Levamisole-Induced Vasculitis: A Characteristic Cutaneous Vasculitis Associated with Levamisole-Adulterated Cocaine. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 139(8), 1058–1061.
- Roca Argente, L., Moll Guillen, J.L., Espí Reig, J., Blanes Julia, M., García Martínez, A.M., Pujol Marco, C. & Hernández Jaras, J. (2015). Membranous glomerulonephritis and cellular crescents induced by levamisole-adulterated cocaine abuse: a case report. *Annals of Translational Medicine*, 3(18), 2010–2013.
- Rodda, L. N., Pilgrim, J. L., Di Rago, M., Crump, K., Gerostamoulos, D. & Drummer, O. H. (2017). A Cluster of Fentanyl-Laced Heroin Deaths in 2015 in Melbourne, Australia. *Journal of Analytical Toxicology*, 41(4), 318–324.
- Rodríguez Carranza, R. (2012). Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental*, 35, 247–256.
- Roldan, C.J. (2014). Phenytoin Toxicity from Cocaine Adulteration. *Western Journal of Emergency Medicine*, 15(2), 127–130.

- Rosenbaum, C. D., Carreiro, S. P. & Babu, K. M. (2012). Here Today, Gone Tomorrow...and Back Again? A Review of Herbal Marijuana Alternatives (K2, Spice), Synthetic Cathinones (Bath Salts), Kratom, *Salvia divinorum*, Methoxetamine, and Piperazines. *Journal of Medical Toxicology*, 8(1), 15–32.
- Rostrup, M., Edwards, J. K., Abukalish, M., Ezzabi, M., Some, D., Ritter, H., ... Hovda, K. E. (2016). The Methanol Poisoning Outbreaks in Libya 2013 and Kenya 2014. *PLOS ONE* 11(3): e0152676.
- Ruggiero, S.L., Mehrotra, B., Rosenberg, T.J. & Engroff, S.L. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(5), 527–534.
- Ruiz-Colón, K., Chavez-Arias, C., Díaz-Alcalá, J. E. & Martínez, M. A. (2014). Xylazine intoxication in humans and its importance as an emerging adulterant in abused drugs: A comprehensive review of the literature. *Forensic Science International*, 240, 1–8.
- Ruiz-Colón, K., Martínez, M. A., Silva-Torres, L. A., Chavez-Arias, C., Meléndez-Negrón, M., Conte-Miller, M. S. & Bloom-Oquendo, J. (2012). Simultaneous Determination of Xylazine, Free Morphine, Codeine, 6-Acetylmorphine, Cocaine and Benzoyllecgonine in Postmortem Blood by UPLC-MS-MS. *Journal of Analytical Toxicology*, 36(5), 319–326.
- Sabogal Carmona, J. S. & Urrego Novoa, J. R. (2012). Composición química de muestras de bazuco incautado en Colombia primer semestre de 2010. *Revista de Salud Pública*, 14(6), 1010–1021.
- Saleemi, S., Pennybaker, S. J., Wooldridge, M. & Johnson, M. W. (2017). Who is “Molly”? MDMA adulterants by product name and the impact of harm-reduction services at raves. *Journal of Psychopharmacology*, 31(8), 1056–1060.
- Salehi, M., Morgan, M. P. & Gabriel, A. (2017). Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis with negative serology in a cocaine user. *American Journal of Case Reports*, 18, 641–643.
- Saraghi, M. & Hersh, E. V. (2014). Potential diversion of local anesthetics from dental offices for use as cocaine adulterants. *Journal of the American Dental Association*, 145(3), 256–259.

- Schmoeller, D.G., da Silva, B.M. & Staub, H.L. (2015). Cocaine abuse, retiform purpura and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*, 54(8), 1533–1534.
- Schwartz, D. R. & Kaufman, B. (2015). Local anesthetics. In Hoffman, R. S., Howland, M. A., Lewin, N. A., Nelson, L. S. & Goldfrank, L. R. (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Tenth Edition*, 921-930. New York: McGraw-Hill.
- Scheel, A. H., Krause, D., Haars, H., Schmitz, I. & Junker, K. (2012). Talcum induced pneumoconiosis following inhalation of adulterated marijuana, a case report. *Diagnostic Pathology*, 7(1), 26.
- Schneider, S. & Meys, F. (2011). Analysis of illicit cocaine and heroin samples seized in Luxembourg from 2005-2010. *Forensic Science International*, 212(1–3), 242–246.
- Scorza, C. (2015). Composición química de muestras incautadas de PBC: relevancia de los adulterantes. Disertación en Segundo Simposio sobre Cocaínas Fumables. Avances en el conocimiento científico: un aporte a las políticas públicas sobre prevención, tratamiento e inserción social, basado en evidencia. Facultad de Psicología, Montevideo.
- Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha Contra el Narcotráfico (SEDRONAR) (2015). *Caracterización Química de las Cocaínas Fumables: Relevamiento realizado desde octubre de 2014 a febrero 2015*. Retrieved from:
<http://www.observatorio.gov.ar/media/k2/attachments/CaracterizacinZQuimicaZdeZlasZCocanasZFumablesZ-ZAosZ2014Z-Z2015.pdf>
- Secretaría General de la Comunidad Andina (2012). *Informe final: Caracterización química de drogas cocaínicas, incautadas en ocho regiones y la Provincia del Callao de Perú 2012*.
- Secretaría General de la Comunidad Andina (2013). *Informe final: Caracterización química de drogas cocaínicas, incautadas, en 13 ciudades de Colombia, 2012*.
- Secretaría General de la Comunidad Andina (2013). *Informe final: caracterización química de drogas cocaínicas, incautadas, en 27 ciudades de la subregión andina Bolivia, Colombia y Perú 2012. Informe regional*.

- Sena, L. C. S., Matos, H. R., Dórea, H. S., Pimentel, M. F., de Santana, D. C. A. S. & de Santana, F. J. M. (2017). Dispersive liquid-liquid microextraction based on solidification of floating organic drop and high-performance liquid chromatography to the analysis of cocaine's major adulterants in human urine. *Toxicology*, 376, 102–112.
- Shanks, K. G., Sozio, T. & Behonick, G. S. (2015). Fatal Intoxications with 25B-NBOMe and 25I-NBOMe in Indiana during 2014. *Journal of Analytical Toxicology*, 39, 602–606.
- Sirvent, A. E., Enríquez, R., Andrada, E., Sánchez, M., Millán, I. & González, C. (2016). Necrotizing glomerulonephritis in levamisole-contaminated cocaine use. *Nefrología (English Edition)*, 36(1), 76–78.
- Sistema de Alerta Temprana en Drogas en Uruguay (SATDROGAS). Database (2018). Report, 1–63.
- Slavova, S., Costich, J. F., Bunn, T. L., Luu, H., Singleton, M., Hargrove, S. L., ... Ingram, V. (2017). Heroin and fentanyl overdoses in Kentucky: Epidemiology and surveillance. *International Journal of Drug Policy*, 46, 120–129.
- Snook, C. P. (2017). Hallucinogens. In Brent J., Burkhart, K., Dargan, P., Hatten, B., Megarbane, B., Palmer, R. & White, J. (eds). *Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient, Second Edition*, 1589–1607. Switzerland: Springer.
- Solimini, R., Rotolo, M. C., Pellegrini, M., Minutillo, A., Pacifici, R., Busardò, F. P. & Zaami, S. (2017). Adulteration Practices of Psychoactive Illicit Drugs: An Updated Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18(7), 524–530.
- Soltaninejad, K. & Shadnia, S. (2018). Lead Poisoning in Opium Abuser in Iran: A Systematic Review. *International Journal of Preventive Medicine*, 9, 3.
- Souied, O., Baydoun, H., Ghandour, Z. & Mobarakai, N. (2014). Levamisole-Contaminated Cocaine: An Emergent Cause of Vasculitis and Skin Necrosis. *Case Reports in Medicine*.
- Stambouli, H. & El Bouri, A. (2017). Chemical Profile of Cocaine Seizures and Its Adulterants in Morocco. *Forensic Science & Addiction Research*, 1(4).

- Sternbach, H. (1991). The serotonin syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 148(6), 705–713.
- Sutter, M. E., Gerona, R. R., Davis, M. T., Roche, B. M., Colby, D. K., Chenoweth, J. A., ... Albertson, T. E. (2017). Fatal Fentanyl: One Pill Can Kill. *Academic Emergency Medicine*, 24(1), 106–113.
- Suzuki, J., Dekker, M. A., Valenti, E. S., Arbelo Cruz, F. A., Correa, A. M. & Poklis, A. (2015). Toxicities associated with NBOMe ingestion—a novel class of potent hallucinogens: a review of the literature. *Psychosomatics*, 56 (2), 129–139.
- Suzuki, J. & El-Haddad, S. (2017). A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug and Alcohol Dependence*, 171, 107–116.
- Takada, A., Saito, K., Ro, A., Kobayashi, M., Hamamatsu, A., Murai, T. & Kuroda, N. (2003). Acute coronary syndrome as a cause of sudden death in patients with old myocardial infarction: a pathological analysis. *Legal Medicine (Tokyo)*, 5 Suppl 1, S292–294.
- Tallarida, C. S., Egan, E., Alejo, G. D., Raffa, R., Tallarida, R. J. & Rawls, S. M. (2014). Levamisole and cocaine synergism: A prevalent adulterant enhances cocaine's action *in vivo*. *Neuropharmacology*, 79, 590–595.
- Tallarida, C. S., Tallarida, R. J. & Rawls, S. M. (2015). Levamisole enhances the rewarding and locomotor-activating effects of cocaine in rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 149, 145–150.
- Tanner-Smith, E. E. (2006). Pharmacological content of tablets sold as “ecstasy”: Results from an online testing service. *Drug and Alcohol Dependence*, 83(3), 247–254.
- The Trimbos Institut (2015). Workstream 4. Monitoring of substance content: Final report.
- Tomassoni, A. J., Hawk, K. F., Jubanyik, K., Noguee, D. P., Durant, T., Lynch, K. L., ... D'Onofrio, G. (2017). Multiple Fentanyl Overdoses — New Haven, Connecticut, June 23, 2016. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66 (4), 107–111.
- Torruella, R. A. (2011). Xylazine (veterinary sedative) use in Puerto Rico. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 6(7), 1–4.

United Nations Office on Drugs and Crime. Counter Narcotics Police of Afghanistan Forensic Laboratory (2008). *Laboratory Information Bulletin*, IV/2008.

United Nations Office on Drugs and Crime (2012). *Recommended methods for the Identification and Analysis of Cocaine in Seized Materials: Manual for Use by National Drug Analysis Laboratories*. New York: United Nations.

United Nations Office on Drugs and Crime (2015). *The Challenge of Synthetic Drugs in East and South-East Asia and Oceania: Trends and Patterns of Amphetamine-Type Stimulants and New Psychoactive Substances*. Global Smart Programme. United Nations publication.

United Nations Office on Drugs and Crime (2016). *Terminology and Information on Drugs, Third Edition*. United Nations publication.

United Nations Office on Drugs and Crime (2017). Market Analysis of Synthetic Drugs: Amphetamine-type stimulants, new psychoactive substances. *World Drug Report 2017, Booklet 4*. United Nations publication.

United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section Portals (2017). Australia: "Ecstasy" capsules containing NPS are related to several deaths and severe intoxications in Melbourne. United Nations report.

United Nations Office on Drugs and Crime (2017). Fentanyl and its analogues - 50 years on. Global Smart Update, Volume 17. United Nations publication.

United Nations Office on Drugs and Crime (2018). Analysis of Drug Markets: Opiates, cocaine, cannabis, synthetic drugs. *World Drug Report 2018, Booklet 3*. United Nations publication.

Van der Biest, E. & Walckiers, D. (2004). *Early Warning System on Drugs at Public Health Level in Belgium. Progress Report*. Epidemiology Unit, Scientific Institute of Public Health, Brussels (Belgium).

Vanattou-Saïfoudine, N., McNamara, R. & Harkin A. (2012). Caffeine provokes adverse interactions with 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and related psychostimulants: mechanisms and mediators. *British Journal of Pharmacology*, 167(5), 946–959.

- Veronese, F. V., Dode, R. S. O., Friderichs, M., Thomé, G. G., da Silva, D. R., Schaefer, P.G., ... Barros, E. J. G. (2016). Cocaine/levamisole-induced systemic vasculitis with retiform purpura and pauci-immune glomerulonephritis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(5), 1–6.
- Vevelstad, M., Øiestad, E. L., Middelkoop, G., Hasvold, I., Lilleng, P., Delaveris, G. J.M., ... Arnestad, M. (2012). The PMMA epidemic in Norway: Comparison of fatal and non-fatal intoxications. *Forensic Science International*, 219(1–3), 151–157.
- Vidal Giné, C., Espinosa, I. F. & Vilamala, M. V. (2014). New psychoactive substances as adulterants of controlled drugs. A worrying phenomenon? *Drug Testing and Analysis*, 6(7–8), 819–824.
- Vidal Giné, C., Ventura Vilamala, M., Fornís Espinosa, I., Gil Lladanosa, C., Calzada Álvarez, N., Fitó Fruitós, A., ... de La Torre Fornell, R. (2016). Crystals and tablets in the Spanish ecstasy market 2000-2014: Are they the same or different in terms of purity and adulteration? *Forensic Science International*, 263, 164–168.
- Vo, K. T., van Wijk, X. M. R., Lynch, K. L., Wu, A. H. B., Smollin, C. G. (2016). Counterfeit Norco Poisoning Outbreak — San Francisco Bay Area, California, March 25–April 5, 2016. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65 (16), 420–423.
- Vosoughi, R. & Schmidt, B. J. (2015). Multifocal leukoencephalopathy in cocaine users: a report of two cases and review of the literature. *BMC Neurology*, 15(1), 4–9.
- Waijen, S. A., Hayes Jr., D. & Leonardo, J. M. (2001). Severe Coagulopathy as a Consequence of Smoking Crack Cocaine Laced with Rodenticide. *New England Journal of Medicine*, 345), 700–701.
- Wang, H.E. (2002). Street drug toxicity resulting from opiates combined with anticholinergics. *Prehospital Emergency Care*, 6(3),), 351–354.
- Warrick, B. J., Wilson, J., Hedge, M., Freeman, S., Leonard, K. & Aaron, C. (2012). Lethal Serotonin Syndrome after Methylone and Butylone Ingestion. *Journal of Medical Toxicology*, 8(1), 65–68.
- Weaver, M. F., Hopper, J. A. & Gunderson, E. W. (2015). Designer drugs 2015: assessment and management. *Addiction Science & Clinical Practice*, 10(8).

- Wiegand, T. J. (2010). Adulterated Cocaine and Lessons Learned from the Jake Walk Blues. *Journal of Medical Toxicology*, 6(1), 63–66.
- Wiener, S. W. (2015). Toxic alcohols. In Hoffman, R. S, Howland, M. A., Lewin, N. A., Nelson, L. S. & Goldfrank, L. R. (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Tenth Edition*, 1346–1357. New York: McGraw-Hill.
- Wiens, M. O., Son, W. K., Ross, C., Hayden, M. & Carleton, B. (2010). Cocaine adulterant linked to neutropenia. *CMAJ*, 182(1), 57–59.
- Williams, G. T., Johnson, S. A. N., Dieppe, P. A. & Huskisson, E. C. (1978). Neutropenia during treatment of rheumatoid arthritis with levamisole. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 37(4), 366–369.
- Wingert, W. E., Mundy, L. A., Nelson, L., Wong, S. C. & Curtis, J. (2008). Detection of Clenbuterol in Heroin Users in Twelve Postmortem Cases at the Philadelphia Medical Examiner's Office. *Journal of Analytical Toxicology*, 32(7), 522–528.
- World Health Organization Expert Committee on Drug Dependence (2015). Par-methoxymethylamphetamine (PMMA): Critical Review Report. Thirty-seventh Meeting. Geneva.
- World Health Organization (2012). Management of substance abuse: Cannabis. Retrieved from: http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/
- World Health Organization (2014). Methanol poisoning outbreaks. Information note, July 2014.
- Wolford, A., Mcdonald, T. S., Eng, H., Hansel, S., Chen, Y., Bauman, J., ... Kalgutkar, A.S. (2016). Immune-Mediated Agranulocytosis Caused by the Cocaine Adulterant Levamisole: A Case for Reactive Metabolite(s) Involvement. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(6), 1067–1075.
- Wong, S. C., Curtis, J. A. & Wingert, W. E. (2008). Concurrent Detection of Heroin, Fentanyl, and Xylazine in Seven Drug-related Deaths Reported from the Philadelphia Medical Examiner's Office. *Journal of Forensic Sciences*, 53(2), 495–498.
- Wood, D. M., Button, J., Lidder, S., Ramsey, J., Holt, D. W. & Dargan, P. I. (2008). Dissociative and sympathomimetic toxicity associated with recreational use of 1-(3-

- trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP) and 1-benzylpiperzine (BZP). *Journal of Medical Toxicology*, 4(4), 254–257.
- Wood, D. M., Dargan, P. I., Button, J., Holt, D. W., Ovaska, H., Ramsey, J. & Jones, A. L. (2007). Case Report. Collapse, reported seizure—and an unexpected pill. *Lancet*, 369, 1490.
- Wood, D. M., Stribley, V., Dargan, P. I., Davies, S., Holt, D. W. & Ramsey, J. (2011). Variability in the 3,4-methylenedioxymethamphetamine content of “ecstasy” tablets in the UK. *Emergency Medicine Journal*, 28(9), 764–765.
- Wood, D. M., Sedefov, R., Cunningham, A., Dargan, P. I. (2015). Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOME drugs. *Clinical Toxicology*, 53(2), 85–92.
- Wurcel, A. G., Merchant, E. A., Clark, R. P. & Stone, D. R. (2015). Emerging and Underrecognized Complications of Illicit Drug Use. *Clinical Infectious Diseases*, 61(12), 1840–1849.
- Zacca, J. J., Botelho, E. D., Vieria, M. L., Almeida, F. V., Ferreira, L. S. & Maldaner, A. O. (2014). Brazilian Federal Police drug chemical profiling - The PeQui Project. *Science and Justice*, 54(4), 300–306.
- Zakharov, S., Pelclova, D., Urban, P., Navratil, T., Diblik, P., Kuthan, P., ... Hovda, K.E. (2014). Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clinical Toxicology*, 52(10), 1013–1024.
- Zhang, G., Crews, K., Wiseman, H., Bates, N., Hovda, K .E., Archer, J. R. H. & Dargan, P. (2012). Application to Include Fomepizole on the WHO Model List of Essential Medicines.
- Zhang, D., Shi, X., Yuan, Z. & Ju, H. (2004). Component Analysis of Illicit Heroin Samples with GC/MS and its Application in Source Identification. *Journal of Forensic Sciences*, 49(1), 81–86.
- Zhang, J. X., Zhang, D. M. & Han, X. G. (2008). Identification of impurities and statistical classification of methamphetamine hydrochloride drugs seized in China. *Forensic Science International*, 182(1–3), 13–19.

Zhu, N. Y., Legatt, D. F. & Turner, A. R. (2009). Agranulocytosis after Consumption of Cocaine Adulterated with Levamisole. *Annals of Internal Medicine*, 150(4), 287–289.

Zuba, D., Sekuła, K. & Buczek, A. (2012). 25C-NBOMe – New potent hallucinogenic substance identified on the drug market. *Forensic Science International*, 227(1-3), 7–14.