

**DESARROLLO DE UN MODELO DE PREDICCIÓN PARA LA IDENTIFICACIÓN
Y CUANTIFICACIÓN DE ADULTERANTES EN DROGAS ILÍCITAS
INCAUTADAS EN LA CIUDAD DE CÚCUTA - NORTE DE SANTANDER**

JOSE MANUEL MENDEZ HERNANDEZ



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE MAESTRÍA EN QUÍMICA
PAMPLONA, COLOMBIA**

2020

**DESARROLLO DE UN MODELO DE PREDICCIÓN PARA LA IDENTIFICACIÓN
Y CUANTIFICACIÓN DE ADULTERANTES EN DROGAS ILÍCITAS
INCAUTADAS EN LA CIUDAD DE CÚCUTA - NORTE DE SANTANDER**

JOSE MANUEL MENDEZ HERNANDEZ

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de
Magister en Química

Tutores

AMANDA LUCIA CHAPARRO GARCÍA

Química, M.Sc., Ph.D.


MARIA ESTHER RIVERA

Lic. Matemáticas y Física, Ph.D.



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE MAESTRÍA EN QUÍMICA
PAMPLONA, COLOMBIA**

2020

	Acta de Sustentación de Trabajo de Grado - Postgrado	Código	FGA-105 v.00
		Página	1 de 1

PROGRAMA: MAESTRIA EN QUIMICA

EL JURADO CALIFICADOR CONFORMADO POR:

JURADO 1: ENRIQUE MEJIA OSPINO / C.C: 1.2457.025
 JURADO 2: MARIA MARTHA ORTIZ / C.C: 63329977
 JURADO 3: DIANA LAEXANDRA TORRES SANCHEZ / C.C: 51958738
 JURADO 4: _____ / C.C: _____

EN SU SESIÓN EFECTUADA EN: LA UNIVERSIDAD NACIONAL ABIERTA Y A DISTANCIA UNAD A LAS 11:00
 A.m. HORAS, DEL DÍA 13 DEL MES DICIEMBRE DEL AÑO 2019

Terminadas sus deliberaciones, y en cumplimiento de las normas y acuerdos de los órganos de dirección de la Universidad de Pamplona, ha llegado a las siguientes conclusiones:

Primera Conclusión: Otorgar la Calificación de: 4.8

(ACEPTADA) (A) NO ACEPTADA (NA) INCOMPLETA (I)

AL TRABAJO DE GRADO TITULADO: DESARROLLO DE UN MODELO DE PREDICCIÓN PARA LA IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE ADULTERANTES EN DROGAS ILÍCITAS INCAUTADAS EN LA CIUDAD DE CÚCUTA - NORTE DE SANTANDER

AUTOR: JOSE MANUEL MENDEZ HERNANDEZ /C.C: 13.278.551
 DIRECTOR Y O TUTOR: AMANDA LUCIA CHAPARRO GARCIA /C.C: 63.339.087
 CODIRECTOR: MARIA ESTHER RIVERA /C.C: 60326803

Segunda Conclusión: Emitir los siguientes criterios

No.	DESCRIPCIÓN	RECOMENDAR	
		SI	NO
1.	Recomendar para presentar en eventos.	X	
2.	Recomendar para publicación.	X	
3.	Incluir en el fondo bibliográfico de la Universidad de Pamplona.	X	
4.	Recomendar para ser continuado en otros trabajos.	X	
5.	Recomendar para patente		X
6.	Recomendar Continuar Como Trabajo De Maestría	X	
7.	Recomendar continuar como Trabajo de Doctorado	X	
8.	Recomendar para Meritorio		X
9.	Recomendar para Laureado		X

Otras: _____

Tercera Conclusión: Avalar el cumplimiento del Trabajo de Grado, para optar por el Título de MAGISTER EN QUIMICA

Firmas del Jurado Calificador:

[Firma] JURADO 1 [Firma] JURADO 2 [Firma] JURADO 3 [Firma] JURADO 4
[Firma]
 Director Comité Trabajo de Grado [Firma]
 Director de Postgrado

DEDICATORIA

A Dios, en quien busco fortaleza.

A mi mamá, gracias a ella sigo recogiendo los frutos del esfuerzo
que una vez hizo para lograr que fuera profesional.

A mi esposa Lorena, su amor me inspiró cada momento en que me
sentía abrumado por las labores de cada día.

Y a mi hijo samuel por todas las horas de juego que aplazamos
y que esperaba con alegría cada vez que me llamaba a jugar.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Pamplona, a los Docentes que participaron en mi formación quienes me mostraron otra forma diferente de aprender y ver la Química, de manera aplicada y práctica, además de impulsar mi trabajo de investigación.

A la Fiscalía General de la Nación, la cual se interesó en buscar alternativas para mejorar e innovar en la aplicación de técnicas para la identificación de sustancias, al igual de apoyar con los espacios físicos e insumos para el desarrollo de la investigación.

A la Dra. Amanda Lucía Chaparro García y la Dra. María Esther Rivera, quienes dirigieron este trabajo de investigación, gracias a sus experiencias y conocimiento me apoyaron y motivaron cada día, dejando semillas que ya comienzan a dar frutos al crecer como profesional y como persona.

A la Dra. Alexandra Torres, directora del laboratorio de Biocalorimetría de la Universidad de Pamplona, por facilitar los espacios para el análisis de muestras.

Al Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, al proporcionar insumos necesarios para la investigación.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCION	17
1. MARCO REFERENCIAL	20
1.1 SUSTANCIAS PSICOACTIVAS Y SU CLASIFICACIÓN	20
1.2 COCAÍNA	20
1.2.1 Historia de la cocaína	23
1.2.2 Cifras de producción de cocaína	24
1.2.3 Estado del arte	25
1.3 TÉCNICAS ANALÍTICAS INSTRUMENTALES	32
1.3.1 Espectroscopía infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR)	32
1.3.2 Cromatografía de gases con detector de espectrometría de masas (GC/MS).	35
1.4 QUIMIOMÉTRIA	35
1.4.1 Análisis de Componentes principales (PCA)	36
1.4.2 Análisis discriminante lineal (LDA)	37
1.4.3 Regresión lineal de mínimos cuadrados (PLSR)	38
2. OBJETIVO	41
2.1 OBJETIVO GENERAL	41
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
3. METODOLOGÍA	42
3.1 MUESTREO	42
3.2 REACTIVOS	43
3.3 EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y MÉTODOS	43
3.4 ANÁLISIS QUIMIOMÉTRICO	45
4. DISCUSION Y RESULTADOS	46
4.1 DETERMINACIÓN DEL PERFIL QUÍMICO POR ATR-FTIR DE MUESTRAS INCAUTADAS EN LA ZONA DE ESTUDIO	46
4.2 MODELO MATEMATICO POR REGRESION DE MINIMOS CUADRADOS PARCIALES (PLSR) PARA LA CUANTIFICACION DE ADULTERANTES Y DROGAS ILIICTAS POR LA TECNICA ART-FTIR	58
4.3 VALIDACION DEL MODELO MATEMATICO DEFINIDO POR PLSR CON LAS MUESTRAS DE COCAINA INCAUTADAS EN LA CIUDAD DE CUCUTA EN EL PERIODO JULIO DE 2017 A JUNIO 2018	63
4.4 EVALUACION DE LA CORRELACION ENTRE EL SITIO DE INCAUTACION, ADULTERANTES/DILUYENTES Y EL PORCENTAJE DE PUREZA DE COCAINA CALCULADO POR ATR-FTIR EN LAS MUESTRAS INCAUTADAS EN LA CIUDAD DE CUCUTA DURANTE EL	

PERIODO JULIO DE 2017 A JUNIO DE 2018, MEDIANTE ANALISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (PCA)	76
4.5 DISCRIMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE COCAÍNA CLORHIDRATO Y COCAÍNA BASE CON LA APLICACIÓN DE DISCRIMINANTE LINEAL AL ANÁLISIS ATR-FTIR EN LAS MUESTRAS INCAUTADAS EN LA CIUDAD DE CUCUTA EN EL PERIODO JULIO DE 2017 A JUNIO DE 2018	101
5. CONCLUSIONES	104
6. RECOMENDACIONES	106
BIBLIOGRAFÍA	107
ANEXOS	113

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Estructura de la cocaína base (a) y cocaína clorhidrato (b)	21
Figura 2. Subproductos de la Cocaína	22
Figura 3. Muestras de cocaína incautadas	25
Figura 4. Espectro infrarrojo de la sustancia de referencia de la cocaína base	34
Figura 5. Ilustración de resultados de un estudio de componentes principales	37
Figura 6. La matriz X es descompuesta en scores (t) y loadings (p). La matriz T contiene un número a de scores, con $a < m$	38
Figura 7. Zona de muestreo	42
Figura 8. Número de incautaciones por comuna y área metropolitana. La letra M indica "Muestra" y en número significa la cantidad de muestras incautadas	46
Figura 9. Cromatograma de análisis de patrones por método cualitativo, tiempo total de análisis: 16 minutos	47
Figura 10. Cromatograma de análisis de patrones por método cuantitativo, tiempo total de análisis es de 5,6 minutos	48
Figura 11. Porcentaje de Cocaína calculado en las muestras incautadas	49
Figura 12. Número de adulterantes por muestra	50
Figura 13. Espectro infrarrojo de cocaína clorhidrato y cocaína base	52
Figura 14. Espectro infrarrojo de las sustancias estándares objeto de este estudio	56
Figura 15. Segunda derivada de espectros de sustancias de referencia, y ubicación de las número de onda para la identificación	57
Figura 16. Identificación de los tipos de cocaína en segunda derivada del espectro infrarrojo	58
Figura 17. Varianza explicada del modelo PLSR para cocaína base (a) y para cocaína clorhidrato (b)	59
Figura 18. Curva de calibración del modelo PLSR para cocaína base	60
Figura 19. Curva de validación del modelo PLSR para cocaína base	60
Figura 20. Curva de calibración del modelo PLSR para cocaína clorhidrato	61
Figura 21. Curva de validación del modelo PLSR para cocaína clorhidrato	61
Figura 22. Predicción para la cuantificación de fenacetina al identificarse en presencia de cocaína base	64
Figura 23. Predicción para la cuantificación de cafeína al identificarse en presencia de cocaína base	64
Figura 24. Predicción para la cuantificación de lidocaína al identificarse en presencia de cocaína base	65
Figura 25. Predicción para la cuantificación de levamisol al identificarse en presencia de cocaína base	66
Figura 26. Predicción para la cuantificación de cocaína base	66

Figura 27. Predicción para la cuantificación de lactosa al identificarse en presencia de cocaína base	67
Figura 28. Predicción para la cuantificación de bicarbonato de sodio al identificarse en presencia de cocaína base	68
Figura 29. Predicción para la cuantificación de fenacetina al identificarse en presencia de cocaína clorhidrato	69
Figura 30. Predicción para la cuantificación de cafeína al identificarse en presencia de cocaína clorhidrato.	70
Figura 31. Predicción para la cuantificación de lidocaína al identificarse en presencia de Cocaína clorhidrato	70
Figura 32. Predicción para la cuantificación de levamisol al identificarse en presencia de cocaína clorhidrato	71
Figura 33. Predicción para la cuantificación de cocaína clorhidrato	72
Figura 34. Predicción para la cuantificación de lactosa al identificarse en presencia de Cocaína clorhidrato	72
Figura 35. Predicción para la cuantificación de bicarbonato de sodio al identificarse en presencia de cocaína clorhidrato	73
Figura 36. Espectro de la muestra 13, tomado en el ATR-FTIR de la Universidad de Pamplona	74
Figura 37. Espectro de la muestra 5, tomado en el ATR-FTIR de la Universidad de Pamplona	75
Figura 38. Espectro de la muestra 239, tomado en el ATR-FTIR de la Universidad de Pamplona	75
Figura 39. Espectro de la muestra 180, tomado en el ATR-FTIR de la Universidad de Pamplona	76
Figura 40. Análisis de componentes principales discriminando por tipo de sustancias	77
Figura 41. Identificación de cocaína clorhidrato y cocaína base	79
Figura 42. Análisis de componentes principales comuna 1	80
Figura 43. Análisis de componentes principales para comuna 2	84
Figura 44. Análisis de componentes principales para comuna 3	85
Figura 45. Análisis de componentes principales para comuna 4	86
Figura 46. Análisis de componentes principales para comuna 5	87
Figura 47. Análisis de componentes principales para comuna 6	88
Figura 48. Análisis de componentes principales para comuna 7	90
Figura 49. Análisis de componentes principales para comuna 8	91
Figura 50. Análisis de componentes principales para comuna 9	93
Figura 51. Análisis de componentes principales para comuna 10	95
Figura 52. Varianza explica de cada uno de los componentes principales, para los datos de calibración y validación	97
Figura 53. Relación CPA1 y CPA2 de las muestras incautadas en la ciudad de Cúcuta	97

Figura 54. Relación CPA1 y CPA3 de las muestras incautadas en la ciudad de Cúcuta	98
Figura 55. Relación CPA1 y CPA4 de las muestras incautadas en la ciudad de Cúcuta	99
Figura 56. Cargas de PC1 frente a número de onda	100
Figura 57. Cargas de PC2 y número de onda	100
Figura 58. Cargas de PC3 y número de onda	101
Figura 59. Calibración Análisis Discriminante Lineal	102

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Adulterantes o agentes de corte de la cocaína	26
Tabla 2. Regiones de espectro infrarrojo	33
Tabla 3. Parametros para análisis cualitativo por GC/MS	43
Tabla 4. Parametros para análisis cuantitativo por GC/MS	44
Tabla 5. Parametros para análisis por Espectrometría Infrarrojo	45
Tabla 6. Curvas de calibración GC/MS	48
Tabla 7. Porcentaje de adulterantes en muestras solidas de cocaína, identificados por GC/MS	50
Tabla 8. Tipo de Cocaína comercializada por comuna en la ciudad de Cúcuta	53
Tabla 9. Posiciones de las principales bandas de vibración de los espectros IR en las diferentes formas de la cocaína y adulterantes, con sus asignaciones tentativas basadas en la literatura reciente	53
Tabla 10. Número de onda para la identificación de las sustancias de interés en segunda derivada	56
Tabla 11. Criterios de calibración y validación de la mezcla de materiales de referencia con cocaína base	62
Tabla 12. Criterios de calibración y validación de la mezcla de materiales de referencia con cocina clorhidrato	62
Tabla 13. Variables de mérito para la predicción del modelo PLSR en las mezclas con cocaína base	68
Tabla 14. Variables de mérito para la predicción del modelo PLSR en las mezclas con cocaína clorhidrato	73
Tabla 15. Caracterización de las muestras correspondientes a las áreas a-b del análisis de componentes principales por tipo de sustancia	78
Tabla 16. Caracterización de las muestras correspondientes a las áreas c-d del análisis de componentes principales por tipo de sustancia	79
Tabla 17. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 42	80
Tabla 18. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 42	81
Tabla 19. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 42	81
Tabla 20. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) y (e) de la figura 42	82
Tabla 21. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (f) de la figura 42	82
Tabla 22. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (g) de la figura 42	83
Tabla 23. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (h) de la figura 42	83
Tabla 24. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 43	84
Tabla 25. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 43	85
Tabla 26. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 44	85
Tabla 27. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 45	86
Tabla 28. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 45	87
Tabla 29. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 47	88
Tabla 30. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 47	88

Tabla 31. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 47	89
Tabla 32. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) de la figura 47	89
Tabla 33. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (e) de la figura 47	89
Tabla 34. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 48	90
Tabla 35. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 48	90
Tabla 36. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 48	91
Tabla 37. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) de la figura 48	91
Tabla 38. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 49	92
Tabla 39. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 49	92
Tabla 40. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 49	92
Tabla 41. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) de la figura 49	92
Tabla 42. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 50	93
Tabla 43. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 50	94
Tabla 44. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 50	94
Tabla 45. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) de la figura 50	94
Tabla 46. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (e) de la figura 50	94
Tabla 47. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 51	95
Tabla 48. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 51	96
Tabla 49. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 51	96

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Porcentajes de adulteración de la cocaína para preparación de curva de calibración	114
Anexo B. Curva de calibración GC/MS	115
Anexo C. Curvas de calibración modelo PLSR para cocaína base	120
Anexo D.	122
Anexo E. Clasificación de muestras de validación de Análisis Discriminante Lineal	126

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
ECVC	Erythroxylum coca variedad Coca
NIST	National Institute of Standards and Technology
PCA	Principal component analysis
PC o CP	Principal Component o Componentes Principales
OMS	organización mundial de la salud
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
LDA	Linear discriminant analysis
NSP	nuevas sustancias psicoactivas
SWGDRUG	Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs
MCR-ALS	Multivariate curve resolution alternating least square
GC-MS	Gas chromatography–mass spectrometry
FIR	Far InfraRed
MIR	Middle InfraRed
NIR	Near InfraRed
FTIR	Fourier-transform infrared spectroscopy
ATR	Attenuated total reflectance
PLS	Partial Least Squares
PLSR	Partial Least Squares Regression

RESUMEN

En este trabajo, se desarrolla un modelo predictivo para identificar y cuantificar las sustancias presentes en muestras incautadas de drogas ilícitas, en la Fiscalía General de la Nación. La validación del método se llevó a cabo mediante el análisis de muestras de cocaína incautadas en la ciudad de Cúcuta y su área metropolitana durante el periodo comprendido entre julio - 2017 y junio – 2018; haciendo uso de la técnica cromatografía de gases con detector selectivo de Masas (GC/MS), para el análisis de las muestras. Adicionalmente se realizaron análisis mediante espectrometría infrarroja con transformada de Fourier y los espectros infrarrojos obtenidos fueron analizados mediante quimiometría de la siguiente forma: regresión de mínimos cuadrados parciales (PLSR) con el fin de predecir la composición y porcentaje de sustancias presentes en las muestras, análisis de componentes principales (PCA) para buscar similitudes entre las muestras y su posible relación con los sitios de incautación y análisis discriminante lineal para diferenciar entre cocaína clorhidrato y cocaína base. Los adulterantes estudiados, fueron los comúnmente utilizados en las muestras incautadas tales como: levamisol, cafeína, lidocaína, fenacetina, lactosa y bicarbonato de sodio.

El método desarrollado en este trabajo es rápido, económico, no destructivo y ambientalmente amigable; por lo cual permite reducir los costos y tiempos de análisis, además de reducir la tasa de falsos positivos o falsos negativos en las pruebas preliminares de drogas ilícitas, las cuales se desarrollan en la actualidad por métodos colorimétricos. Por otra parte, el hecho de conocer los adulterantes y sus porcentajes en las muestras incautadas, servirán como herramientas para generación de política criminal en la Fiscalía General de la Nación, además de caracterización de lugares de procedencia o adulteración y generación de políticas de salud pública por parte de la secretaria de salud municipal.

Palabras Claves: Cocaína Clorhidrato, Cocaína Base, Adulterantes, Diluyentes, ATR, Quimiometría, Segunda Derivada, Espectrometría Infrarroja, FTIR.

ABSTRACT

In this study, a predictive model was developed to identify and quantify the substances present in illicit drug samples seized by the Office of the Attorney General's Office. The validation of the method was carried out through the analysis of cocaine samples seized in the city of Cúcuta and his metropolitan area between July 2017 and June 2018 using Gas Chromatography with selective mass detector (GC / MS) for the analysis of the samples. Additional analysis was made using Infrared Spectroscopy technique with Fourier Transform Analysis and the infrared spectra obtained were analyzed using chemometrics in the next steps: Regression of Partial Least Squares (PLSR) in order to predict the composition and percentage of substances present in the samples, Analysis of Principal Components (PCA) to look for similarities between the samples and their possible relation to the location of seizure, and Linear Discriminant Analysis to differentiate between cocaine hydrochloride and crack cocaine. The adulterants studied were the most commonly used in the samples were: levamisole, caffeine, lidocaine, phenacetin, lactose, and sodium bicarbonate.

The method developed in this study is fast, inexpensive, non-destructive, and environmentally friendly; it allows for a reduction in cost and analysis time, in addition to reducing the rate of false positives or false negatives in preliminary tests of illicit drugs as are currently given by using colorimetric methods. On the other hand, knowing the adulterants and their percentages in the samples seized will serve as tool for generating criminal policy in the Attorney General's Office, in addition to characterization of places of origin or adulteration and generation of public health policies by the Municipal Health Secretary.

Keywords: Cocaine Hydrochloride, Base Cocaine, Adulterants, Diluents, ATR, Chemometrics, Second Derivative, Infrared Spectrophotometry, FTIR.

INTRODUCCION

La cocaína es un fármaco psicoestimulante de uso natural e ilícito. Actúa en los transportadores de neurotransmisores monoaminérgicos para bloquear la captación de las monoaminas, dopamina, serotonina y norepinefrina. Es el segundo producto más consumido en el mundo, después de la marihuana, representando un problema importante y un desafío a los formuladores de políticas en los niveles más altos. La cocaína es consumida aproximadamente por dieciocho (18) millones de personas alrededor del mundo [1], y para la comercialización, es usualmente mezclada con adulterantes y diluyentes hasta alcanzar porcentajes inclusive menores al 10%, con sustancias tales como fenacetina, cafeína, lactosa entre otros. En Colombia, el consumo de cocaína afectó cerca de 330 mil personas [2], y en ciudades como San Jose de Cúcuta, en el año 2017, se atendieron 639 personas en instituciones de salud con motivo de consumo de sustancias psicoactivas, de las cuales el 44%, consumían cocaína en sus diferentes presentaciones, siendo esta la segunda sustancia más consumida [2] llama el interés de las autoridades que el 2% de las personas inició el consumo cuando tenía menos a 9 años. Adicionalmente, se ha observado un cambio en el patrón de consumo de cocaína, al pasar de esnifar y fumar a inyectarse, al igual que se ven en la necesidad de buscar nuevas drogas de abuso debido a que no hallan los efectos deseados, probablemente por el uso de adulterantes o agentes de corte adicionados, requiriendo mayores dosis o frecuencias de consumo de las mismas. Esto trae grave consecuencias para las personas consumidoras, pues se aumentan los riesgos de contraer enfermedades, vinculadas no solo al uso de jeringas no esterilizadas, sino también a efectos secundarios de los adulterantes usados como el levamisol, retirado del mercado en el año 2000, intensifica y prolonga el efecto estimulante de la cocaína y generalmente produce vasculitis, necrosis y agranulocitosis [3][4][5][6], incluso expone a las personas a sufrir enfermedades relacionadas con hipertensión, disección aórtica, isquemia e infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, arritmias, vasculitis e inclusive accidente cerebro vascular isquémico [7][8]. Adicionalmente, la presencia de adulterantes o diluyentes, pueden ocasionar efectos secundarios. Por otra parte, la fenacetina fue prohibida por la FDA (Food and Drug Administration) en el año 1983 como consecuencia de los efectos secundarios. Las consecuencias del consumo de cocaína están subestimadas, y en la mayoría de los casos no se diagnostican correctamente.

La cocaína es una sustancia controlada por los convenios de naciones unidas, y actualmente es necesario realizar la identificación de la cocaína en campo, llevando a cabo análisis preliminares por medio de pruebas de color, con el reactivo SCOTT [9], el cual puede ocasionar falsos positivos. Luego es llevada al laboratorio donde se utilizan otras técnicas para la identificación como es el caso de la Cromatografía de Gases con detector de Masas o con detector FID, pero a

su vez son métodos que requieren preparación de muestra, inversión en infraestructura y equipos, y sumado a esto genera residuos. Por lo anterior, se requieren métodos alternativos que permitan el estudio rápido de la cocaína y los adulterantes de forma segura, económica, sin generación de residuos y conservación de la muestra. Esto con el fin de reducir el riesgo de falsos positivos en las pruebas de campo, reducir el tiempo de respuesta, generar el perfil químico de la droga y ampliar el análisis forense al relacionar las sustancias incautadas con rutas de narcotráfico [10][11]. Adicionalmente, en el campo de salud pública se pueden generar alertas para la construcción de políticas de prevención del consumo, y brinda herramientas para construir programas de rehabilitación.

Actualmente, las muestras de cocaína se analizan por Cromatografía de Gases con Detector Selectivo de Masas (GC/MS), la cual ha mostrado resultados adecuados para la identificación de dicha sustancias junto con los adulterantes. Esta técnica de análisis requiere gran cantidad de insumos para el funcionamiento del equipo, personal calificado para su manejo, además, el tiempo de análisis es relativamente largo comparado con las técnicas ópticas y se generan residuos que aumentan los costos al tener que realizar disposición final de los mismos. Por tal razón, se requiere un método ambientalmente amigable, rápido y económico con el fin de establecer una metodología sencilla para el estudio de las muestras incautadas, con el propósito de brindar herramientas a las autoridades como la Fiscalía General de la Nación, Policía Nacional e Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses.

Por lo anteriormente expuesto, es importante a nivel de salud pública y entes de control, conocer los adulterantes de la cocaína, en especial el porcentaje de cada uno de ellos, debido a que en la misma muestra se pueden encontrar otras sustancias activas no controladas por la ley, que pueden generar consecuencias o efectos adversos no esperados en el consumidor. Adicionalmente, teniendo conocimiento, tanto del porcentaje de cocaína o tipos de adulterantes usados, se puede llegar a establecer la procedencia de fabricación o ruta del narcotráfico, información importante para la construcción de política criminal. Adicionalmente, desde un punto de vista forense, la caracterización de los adulterantes representa un paso crucial porque puede vincular diferentes incautaciones de cocaína a un lote original [12].

La Espectrometría infrarroja con transformada de Fourier y quimiometría es una excelente alternativa para este fin. La toma del espectro infrarrojo se puede desarrollar in situ con la adquisición de equipos portátiles, además de ser una técnica no destructiva, con buena resolución y tiempo de escaneo rápido, incluso puede evaluar varios componentes en una sola medición instrumental sin necesidad de una separación física con la ayuda de herramientas quimiométricas,

lo que evita el uso de solventes, disminuyendo los residuos tóxicos y la contaminación del medio ambiente.

1. MARCO REFERENCIAL

1.1 SUSTANCIAS PSICOACTIVAS Y SU CLASIFICACIÓN

Dentro de las sustancias consideradas ilícitas, se encuentran las sustancias psicoactivas (PSA), las cuales incluyen todas aquellas sustancias de origen natural o sintético que causan alteración en el sistema nervioso central al ser introducidas al organismo por diversas vías, que incluyen la inhalación, oral y endovenosa. Su ingestión, causa cambios temporales en la percepción, el estado de ánimo y comportamiento en general [13]. Dichas sustancias afectan a cerca de 35,3 millones de personas alrededor del mundo produciendo trastornos por consumo de drogas, es decir, personas que hacen un consumo nocivo hasta el extremo de experimentar dependencia de las drogas o necesitar tratamiento [14].

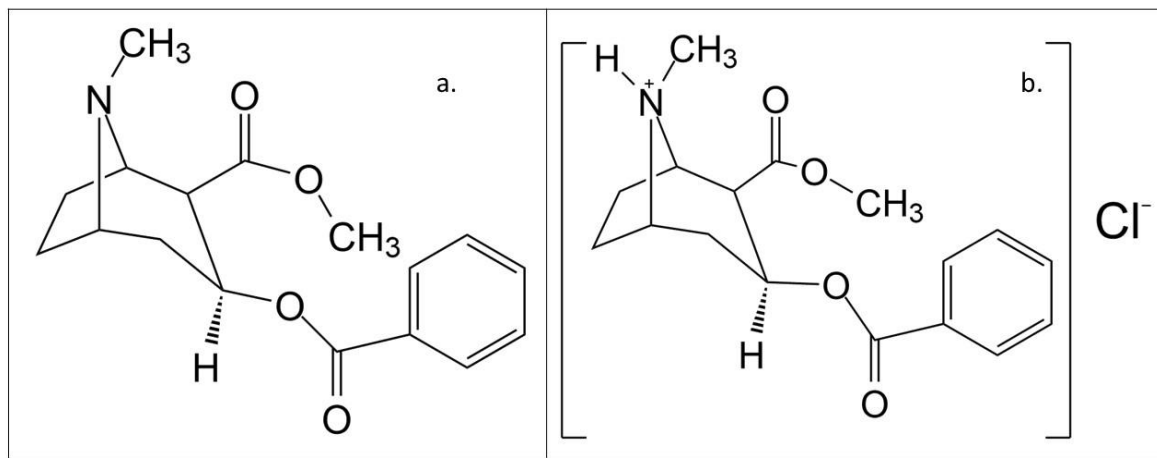
Adicionalmente, el tráfico y consumo ilícito de drogas causa consecuencias devastadoras en la sociedad, tales como el aumento en los índices de violencia, debidos en gran parte a la dependencia química, lo cual también ocasiona graves problemas para la salud del usuario, que pueden llevarlo incluso a la muerte. Hoy en día, la cocaína está clasificada como una droga ilícita y se destaca en este escenario como una de las más consumidas a nivel mundial [15].

La clasificación que puede otorgarse a las sustancias psicoactivas es diversa y depende del enfoque que se elija; así, por ejemplo, el criterio de clasificación puede ser el origen, la estructura química, la acción farmacológica, entre otras. Dentro de la parte legal, que incluye la incautación de drogas, la clasificación se considera un punto clave. El primer tratado internacional que incluyó el principio de la clasificación fue la Convención para la Limitación de la Fabricación y Reglamentación de la Distribución de Estupefacientes de 1961 [13].

1.2 COCAÍNA

La cocaína es un fármaco psicoestimulante de uso natural e ilícito. Actúa en los transportadores de neurotransmisores monoaminérgicos para bloquear la captación de las monoaminas, dopamina, serotonina y norepinefrina [16]. Se presenta generalmente en forma de clorhidrato de cocaína que es soluble en agua y cocaína base insoluble en agua, con un color que varía entre el habano y el blanco puro y un olor penetrante, aunque menos que el de subproductos bazuco o crack. Presenta una estructura tipo éster y está relacionada con la familia del tropano (Figura 1).

Figura 1. Estructura de la cocaína base (a) y cocaína clorhidrato (b)



Fuente: Méndez, 2018.

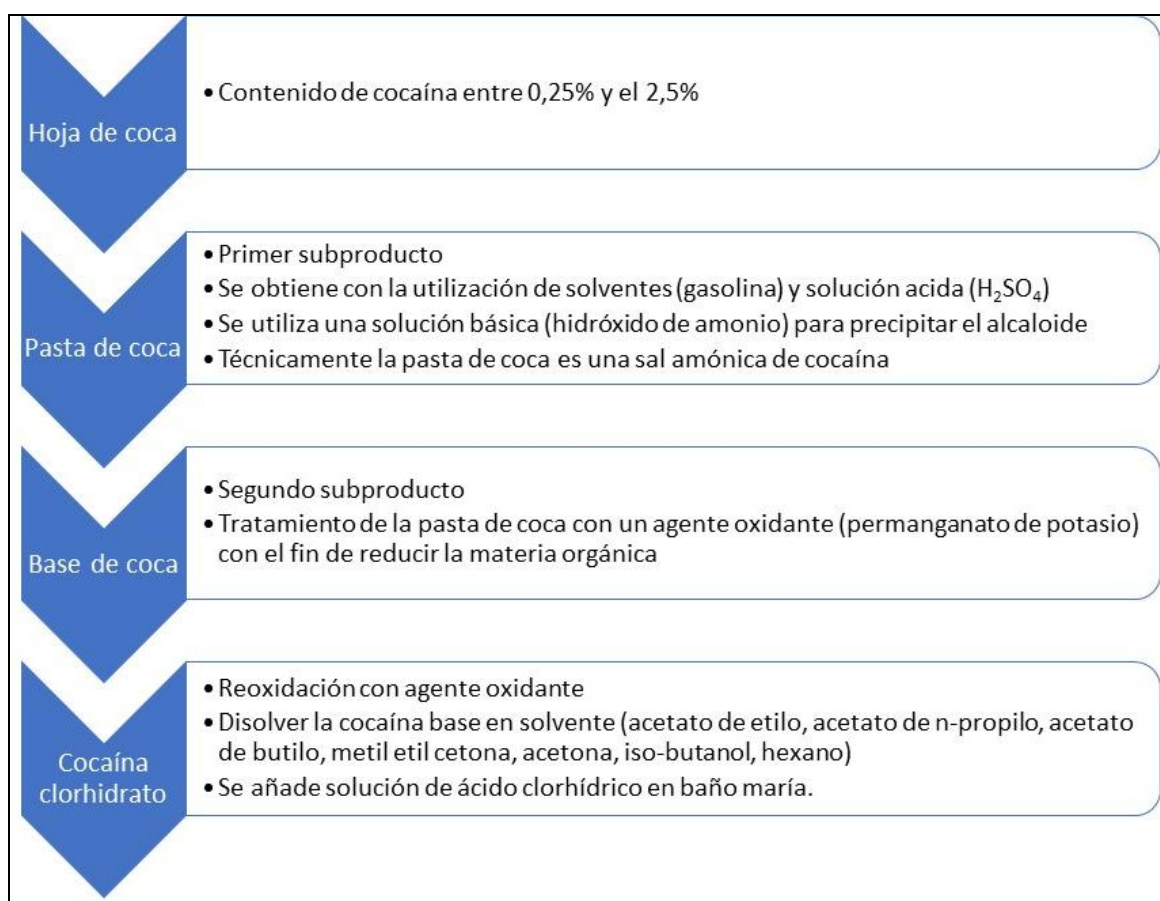
En Colombia se han cultivado históricamente tres variedades nativas conocidas de planta de coca *Erythroxylum novogranatense* variedad Novogranatense (también llamada Crespa), *Erythroxylum novogranatense* variedad Truxillense (también llamada pajarito) y *Erythroxylum coca* variedad Ipadu (también llamada dulce) para la producción ilícita de cocaína. La *Erythroxylum coca* variedad Coca (ECVC) no es nativa de Colombia y se encuentra en los valles andinos de Perú y Bolivia. Hasta el año 2000, estos fueron los principales variedades de plantas de coca que crecieron en general en los departamentos de Putumayo, Guaviare y Caquetá. Debido al aumento de los esfuerzos de aplicación de la ley para interceptar los cargamentos de base de cocaína peruana a Colombia (para conversión a cocaína clorhidrato) a mediados y finales de los noventa, se produjo un auge en nuevas plantaciones de coca en Colombia. Los cultivadores de coca comenzaron a cultivar selectivamente plantas con resistencia al glifosato y en 2007 se reportaron 15 nuevas variedades de plantas que se cultivaban en toda Colombia [17]

Las plantas de coca crecen en climas templados entre los 500-2000 msnm y se describen como hojas amarillo-verdosas de forma elíptica que varían en tamaño y apariencia de acuerdo a la variedad correspondiente. Como característica se describe la presencia de dos líneas paralelas al nervio central por la superficie inferior de la hoja. La hoja ha sido utilizada de forma mascada en una acción conocida como “mambeo” por los indígenas de la región suramericana, también es consumida en forma de té [18]. Las hojas de coca contienen alcaloides en un rango de 0,25% a 2,25%, distinguiéndose los siguientes: cocaína, cinamoilcocaína, benzoilecgonina, metilecgonina, pseudotropina, benzoiltropina, tropacocaína, alfa y beta truxilina, higrina, cuscohigrina y nicotina. Algunos de los

alcaloides nombrados anteriormente tienen estereoisómeros [19].

La cocaína es extraída de la hoja de coca, mediante procesos fisicoquímicos, obteniendo una serie de subproductos, los cuales hacen parte de una cadena de producción que va desde el mismo sitio de cultivo donde se hace la extracción primaria, con grandes impurezas orgánicas, hasta la refinación en lugares apartados donde se transforma a clorhidrato de cocaína. En la figura 2, se relaciona la secuencia de la obtención de cada uno de los subproductos.

Figura 2. Subproductos de la Cocaína



Fuente: Méndez, 2017.

Obtener la cocaína clorhidrato a partir de las hojas de coca conlleva una serie de pasos; los cuales inician con el proceso de extracción, para el cual las hojas se mezclan con solventes orgánicos, siendo las sustancias predilectas keroseno o gasolina, luego precipitado con una sustancia alcalina. De este procedimiento se

obtiene una sustancia pastosa espesa, conocida como la pasta de coca, la cual contiene 40 a 80% de la cocaína originalmente presente en las hojas. La siguiente etapa, consiste en disolver el producto en una solución ácida y tratarla con agentes químicos oxidantes, con la finalidad de eliminar los alcaloides o impurezas no deseadas, produciendo una sustancia sólida de color beige más claro.

Esta sustancia de base sólida generalmente contiene de 80 a 95% de pureza y se convierte en forma de sal (clorhidrato) antes de enviarse a otros países. La base libre de cocaína y el crack se preparan a partir de la sal; el refinado de base libre consiste en disolver la sal de cocaína en agua y posteriormente realizar una extracción con un solvente orgánico, mientras que la etapa de refinado para el crack consiste en solubilizar la sal en agua agregando una sustancia alcalina. Todos estos pasos, tal como se infiere, pueden agregar impurezas orgánicas e inorgánicas al producto final [20].

1.2.1 Historia de la cocaína. Las propiedades de los alcaloides eran muy bien conocidos por los indígenas quienes desde hace 5 mil años masticaban la coca, planta que consideraban un regalo de los dioses. En el año 1505 los europeos conocieron sus propiedades estimulantes y años más tarde la suministraron a los esclavos para incrementar su resistencia de trabajo en las minas. A mediados del siglo XVI su cultivo se generalizó en la cordillera Andina [21].

En 1859 el químico alemán Albert Niemann aisló el alcaloide principal de la hoja de coca y la llamo "Cocaína". Su consumo fue diseminado con facilidad en varios planos como el terapéutico, y el artístico y de la bohemia, alcanzando prestigio social y científico. La industria farmacéutica empleó la cocaína de manera lícita como anestésico local de ojos, oído, nariz y garganta. Sin embargo, ya en el siglo XIX aparecieron algunas voces discordantes que sostenían que la cocaína era un narcótico comparable con el opio [22]. Su uso se popularizó como materia prima de ciertas bebidas que contenían entre 6 y 7 mg de cocaína. Fue utilizada por los atletas para mejorar su rendimiento físico. En 1886 Jhon Pemberton fabricó un jarabe que contenía cocaína/cafeína y recibió el nombre de Coca-Cola; dos décadas después se retiró la cocaína de la fórmula original. En el mundo, fue solo hasta inicios del siglo XX que se inició el uso recreativo de la cocaína [23]. El uso y abuso de cocaína se reduce entre 1920 y 1970, quedando relegado a ciertos grupos de consumidores, especialmente artistas. Sin embargo, resurge con fuerza a partir de los años 70 principalmente en los Estados Unidos y Europa [24].

La historia reciente de la cocaína involucra a Colombia como país con tres grandes problemas asociados a esta sustancia: La producción, el tráfico y el consumo. La cocaína se produce a partir de la extracción de las hojas de coca, por medio de extracciones acido-base, con el uso de múltiples solventes y reactivos

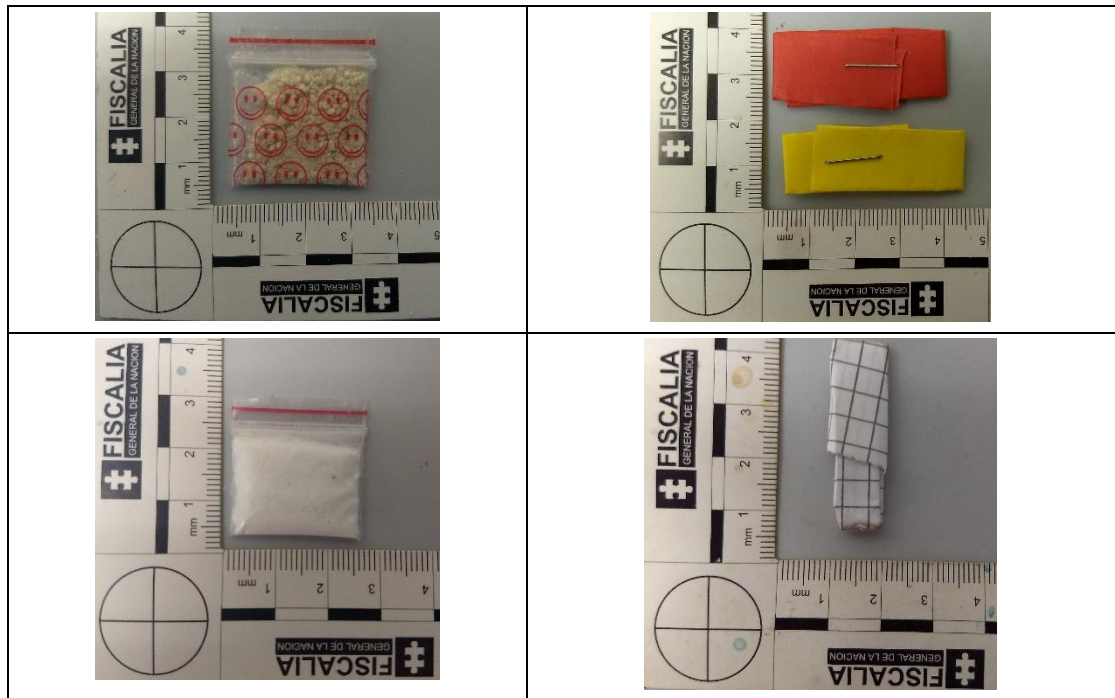
químicos; la extracción se fundamenta en el carácter de base débil del alcaloide con lo cual en un medio básico es menos hidrosoluble y en un medio ácido más hidrosoluble [19].

1.2.2 Cifras de producción de cocaína. En el año 2017, la producción ilícita de cocaína en el mundo alcanzó 1.976 toneladas, aumentando un 25 % con respecto al año anterior. Esto se debió principalmente al aumento del 17% de la superficie dedicada al cultivo ilícito de arbusto de coca en Colombia, donde, se estima se produjo aproximadamente el 70% de la cocaína mundial. De la cocaína que se trafica, cerca del 90% de las incautaciones tienen lugar en América y solo en Colombia se registró el 38% de incautaciones del total mundial [14].

En informe de la UNODC, sobre monitoreo de territorios afectados por cultivos ilícitos 2018 para Colombia, estimó un potencial de producción de 1120 tm, de las cuales se incautaron 414.000 kg dejando un estimado de 706 tm para comercialización.

El Consumo interno de Cocaína, de acuerdo al Departamento de Planeación Nacional, en un estudio realizado en el año 2016, estimó que cerca de 4,3 toneladas se quedaron en el país para el consumo interno, que a su vez es adulteró hasta 4 veces, convirtiéndose en cerca de 17,2 toneladas disponibles en las ciudades del país, comercializándose en bolsas plásticas con sello hermético o envoltorios de papel (figura 3), y colocó a Norte de Santander como el cuarto departamento con mayor consumo de cocaína en el país [2]. El consumo en el departamento se explica con la proliferación de cultivos ilícitos los cuales ascendieron a 33598 hectáreas cultivadas de las 169.000 hectáreas cultivadas en la totalidad del territorio colombiano, a corte del 31 de diciembre de 2019 [25].

Figura 3. Muestras de cocaína incautadas

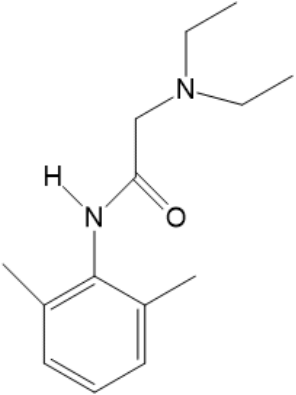
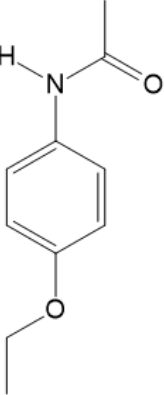
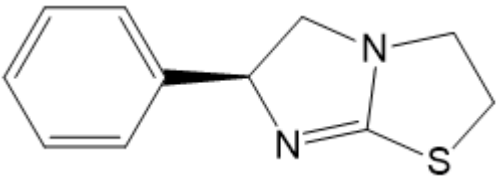
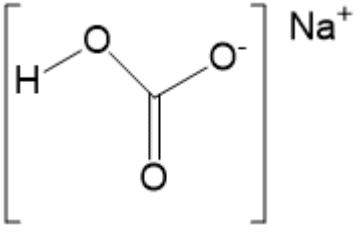
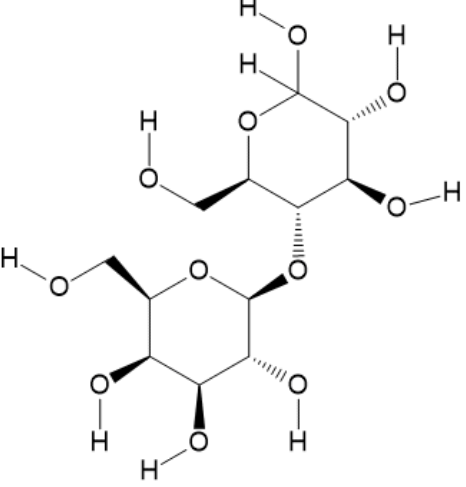
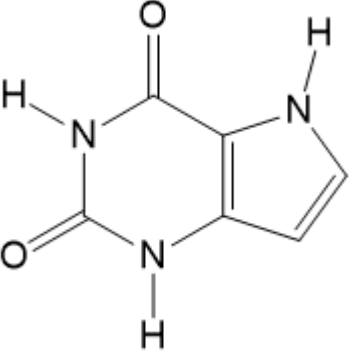


Fuente: Méndez, 2019.

1.2.3 Estado del arte. Comúnmente, la cocaína traficada no se comercializa en su forma pura; por el contrario, se mezcla con adulterantes y diluyentes. Alrededor del mundo se han reportado diferentes sustancias, de acuerdo con su origen y en diferentes concentraciones. Algunos de las sustancias con que se adultera la cocaína se encuentran relacionados en la tabla 1.

Existen pruebas preliminares o colorimétricas para la identificación de cocaína, pero es posible caer en falsos positivos ya que sustancias como tetracaína, levamisol, diltiazem e hidroxicina reaccionan de forma positiva ante el reactivo [26]. Para identificar la cocaína y adulterantes/diluyentes, el método de referencia se basa en la cromatografía de gases, sin embargo, el interés en el uso de la espectrometría vibracional ha aumentado en los últimos años, dadas las ventajas de esta metodología. El empleo de adulterantes y diluyentes tiene finalidades diferentes, siendo el objetivo de los primeros mejorar los efectos psicotrópicos de la droga o reducir los efectos no deseados, mientras que los diluyentes aumentan la cantidad vendida como drogas, incrementando las ganancias del tráfico [15] [20] [27].

Tabla 1. Adulterantes o agentes de corte de la cocaína

 <p>LIDOCAÍNA</p>	 <p>FENACETINA</p>
 <p>LEVAMISOL</p>	 <p>BICARBONATO DE SODIO</p>
 <p>LACTOSA</p>	 <p>CAFEÍNA</p>

Al comprender el papel que cumplen los agentes utilizados en las mezclas y la cantidad de los mismos, se puede mejorar las políticas antidrogas de las instituciones. Uno de los primeros pasos en la caracterización de muestras de cocaína incautadas es la clasificación de la forma química como sal (que

comúnmente ocurre como clorhidrato de cocaína) o la base libre, así como la identificación de posibles adulterantes y diluyentes. Tradicionalmente, la forma química de la cocaína (base o clorhidrato) se establece mediante pruebas de solubilidad, que se realizan con agua y éter etílico, seguidas de precipitación con ácidos y bases de elección, según los métodos oficiales. Sin embargo, dada la diversidad de muestras y combinaciones con diferentes medicamentos, diluyentes y adulterantes, los protocolos de solubilidad no son concluyentes a menudo y por ello se requiere desarrollar pruebas más eficientes [15].

Dada esta problemática, se han realizado estudios en diferentes países, con el propósito de brindar herramientas para las autoridades llámense penales o sanitarias. Entre ellas se resalta el esfuerzo que viene realizando Austria, el cual cuenta con el programa de prevención de la adicción “Check It” permitiendo a los consumidores de drogas analizar las sustancias compradas de forma anónima y gratuita. En los años 2012- 2015 se analizaron 524 muestras por medio del programa, de las cuales solo el 10% reportó cocaína sin adulterar, y el 5% no contenía droga en absoluto. En el restante 85%, se identificaron más de 24 adulterantes. En un análisis por HPLC-MS a las muestras recibidas en el programa Check It, se encontró paracetamol (acetaminofén), fenacetina, cafeína, lidocaína y levamisol. Este último hacía parte de más del 70% de las muestras analizadas [16].

Un estudio realizado en Suiza-europa, por Broséus y grupo de trabajo, encontró el uso de azúcares (glucosa, sacarosa, lactosa, etc), talco, almidón y carbonatos, como diluyentes. En cuanto a adulterantes identifico el levamisol, cafeína, fenacetina y lidocaína, seguidos de diltiazem, hidroxicina y procaína, por la técnica de GC-MS, con el fin de brindar información relevante para comprender la estructura del mercado de drogas ilícitas. Se analizaron 6000 muestras, de las cuales algunas no contenían cocaína, encontrando que los intervalos de pureza de las sustancias incautadas en Suiza en el periodo 2006-2014 fluctuaron entre 1% a casi 100% de cocaína, los cuales son coherentes con los estudios realizados otros países de Europa. La pureza mediana de la cocaína mostró una fluctuación marcada por aumentos y disminuciones relativamente pequeños a través de los años. Se consideró generalmente que las caídas de pureza se asocian a menudo con una disminución en la disponibilidad del producto en el mercado, debido a que los traficantes cortarían más drogas ilícitas para mantener sus volúmenes de ventas anteriores. En promedio se detectaron tres adulterantes por muestra analizada, lo cual puede revelar diferencias en la estructura de producción-distribución teniendo en cuenta que el 97% de la cocaína incautada presenta algún tipo de adulterante [28].

En Finlandia, se desarrolló una metodología analítica a través de una única inyección GC-MS para determinar el perfil químico (alcaloides), pureza y adulterantes de las muestras de cocaína, con el fin de estudiar las redes de distribución que proporcionara información relacionada con el tráfico de estupefacientes. La metodología resultó ser eficiente para la discriminación entre muestras procedentes de la misma fuente y muestras procedentes de diferentes lugares, demostrando la utilidad práctica del perfil químico, especialmente en las investigaciones de inteligencia en las organizaciones del estado. Se analizaron 32 muestras incautadas entre el año 2012-2013 encontrando que la pureza se encuentra en el rango del 1% al 99% y los adulterantes con mayor frecuencia eran cafeína, levamisol, glucosa, lidocaína, lactosa y fenacetina [11].

En Colombia, se adelantó un estudio en el 2009 sobre la pureza con la que se comercializa el clorhidrato de cocaína en el exterior donde se estudiaron 65 muestras decomisadas, y se realizó un análisis por cromatografía de gases acoplada a detector selectivo de masas, donde se identificaron los adulterantes, diluyentes y solventes residuales ocluidos encontrándose la presencia de cafeína, fenacetina, levamisol e hidroxicina. En el análisis cuantitativo de cocaína por cromatografía de gases con detector de ionización de llama se encontraron porcentajes que variaron entre 64,58% y 95,83% [29].

En el año 2012, un estudio realizado en la Universidad Nacional, cuantificó cocaína e identificó los adulterantes de muestras de bazuco incautas en Colombia, que procedían del laboratorio de estupefacientes del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses regional Bogotá durante el primer semestre de 2010, utilizando cromatografía de gases con espectrometría de masas de trampa iónica, donde se analizaron 109 muestras y se encontró la concentración de cocaína como base entre 4% y 70% p/p. Se identificaron como adulterantes la cafeína en el 57% y fenacetina en el 2,8% de las muestras estudiadas. El artículo se realizó con el fin de analizar la importancia toxicológica para los consumidores de bazuco [30].

Como se puede observar diferentes técnicas han sido utilizadas para el análisis e identificación de cocaína y sus principales adulterantes y diluyentes, dentro de las que se destacan CG-MS, HPLC, siendo la cromatografía de gases la técnica más utilizada. Sin embargo, estas técnicas cromatográficas, a pesar de ser altamente sensibles y selectivas, son destructivas y utilizan disolventes (mayor cantidad en HPLC), que pueden llegar a ser tóxicos para los analistas, debido al contacto continuo con los mismos. Es por ello, que en los últimos años, ha aumentado el interés en el uso de la espectrometría vibracional, la cual tiene ventajas notables al facilitar información directamente de las muestras incautadas, evaluando varios componentes usando una sola medición instrumental sin requerir una separación

física. Además, la viabilidad de este enfoque da como resultado la alta resolución y rapidez de la técnica y la capacidad de no destruir muestras, lo que permite nuevas investigaciones. En algunos casos, incluso pequeñas diferencias en la composición pueden causar grandes diferencias en la respuesta instrumental [12].

La espectrometría Raman, por ejemplo, ha mostrado ser una herramienta útil y eficaz en la detección de nuevas drogas psicoactivas. La combinación de técnicas espectroscópicas vibracionales como Raman e Infrarrojo con quimiometría, tiene el potencial de permitir la identificación directa además de la cuantificación de todo tipo de componentes utilizados con drogas ilícitas, empleando pasos que implican una preparación de la muestra sencilla con muy poca o nula manipulación. Una herramienta de este tipo proporciona una alternativa de bajo costo y muy flexible tanto para el análisis de rutina como para otras técnicas de detección. La combinación más utilizada de espectroscopía vibracional con quimiometría en el análisis de muestras forenses se basa en espectroscopía infrarroja combinada con la regresión de mínimos cuadrados parciales (PLSR).

La espectrometría infrarroja es catalogada como categoría A por *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs* (SWGDRUG), debido a que suministra información estructural en la identificación de la sustancia. Diferentes estudios han sido realizados para la identificación de cocaína por espectrometría infrarroja acompañados de análisis multivariado en el tratamiento de los datos, para la cuantificación de los componentes de las muestras analizadas, dentro de los que se destacan el trabajo realizado en Brasil por Marcelo et al en el 2015, donde se analizaron quinientos trece (513) muestras de cocaína incautadas en Rio de Janeiro, encontrando como adulterante la fenacetina, lidocaína y cafeína. El aporte realizado por este estudio consiste en realizar los análisis de identificación y cuantificación mediante espectrometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) en la región de huella dactilar $1800-650\text{ cm}^{-1}$. Adicionalmente, utilizaron análisis de agrupamiento jerárquico (HCA), análisis de componentes principales (PCA) para identificar patrones entre las muestras, análisis discriminante parcial de mínimos cuadrados (PLS-DA) y el análisis discriminante de máquinas de soporte vectorial (SVM-DA) para clasificar entre base y sal. El análisis de los datos mostro que el 54,68% de las muestras correspondían a clorhidrato de cocaína y el 44,51% correspondía a cocaína base [31].

Por otro lado, Penido y colaboradores proponen una comparación entre las técnicas Raman y FT-IR como métodos para identificar cocaína y adulterantes donde realizaron el espectro Raman de infrarrojo cercano y los espectros FT-IR-ATR (resolución 4 cm^{-1} con 16 escaneos en el rango de $600-3500\text{ cm}^{-1}$) a partir de diferentes muestras de cocaína incautas en la calle y algunas sustancias comúnmente usadas como adulterantes. Con estos estudios pudieron diferenciar

entre la cocaína en base libre, cocaína clorhidrato y Crack mediante espectroscopía Raman y FT-IR, revelando diferencias en su estructura química e identificaron los número de onda más importantes de los adulterantes utilizados en esa región como son sulfato de aluminio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trisilicato de magnesio, almidón, cafeína, benzocaína y lidocaína [32].

Otra investigación realizada en enero de 2017 por este mismo grupo cuantificó cocaína en muestras contaminadas con lidocaína y carbonato de sodio aplicando espectrometría infrarroja. Analizaron los datos mediante regresión de mínimos cuadrados parciales para determinar la composición de las muestras. Obtuvieron coeficientes de correlación ($r > 0,98$) y pequeños errores de predicción de validación cruzada ($< 6\%$). La utilización de espectrometría infrarroja, junto con la aplicación de la regresión de mínimos cuadrados permitió la identificación rápida de las sustancias incautadas y el acceso oportuno a los servicios de salud, y en ocasiones determinó la causa de muerte. El estudio demostró que los componentes comúnmente utilizados como adulterantes en la cocaína no reaccionan con la molécula de cocaína, sus datos espectrales permanecen inalterados porque los picos son distintos y específicos de cada estructura molecular. En el espectro observó que el bicarbonato de sodio se superpone a la cocaína base, lo que hace necesario primero separarlos para lograr identificar el bicarbonato de sodio [33].

Por otro lado, la Universidad Federal de Minas, La policía federal y el Instituto Nacional de Ciencias y Tecnologías en Bioanalítica en Brasil, desarrollaron una metodología quimiométrica para determinar el perfil químico de las muestras de cocaína. Utilizaron GC-MS para la detección y cuantificación de cocaína y adulterantes. Posteriormente obtuvieron los espectros de 91 muestras por espectrometría infrarroja y los datos se utilizaron para construir un modelo de análisis de componentes principales. El primer componente principal discriminó por pureza e identificó la presencia de lidocaína, cafeína y benzocaína. El componente principal 2 discriminó entre las formas de cocaína, clorhidrato o base. Además, desarrollaron dos modelos de mínimos cuadrados parciales para clasificar las muestras de acuerdo con la dilución y la forma química. Estos modelos de clasificación constituyen una herramienta simple, rápida y no destructiva, de gran valor tanto para los expertos forenses como para los investigadores criminales [34].

Anzanello y colaboradores en Rio de Janeiro, realizaron un estudio para seleccionar los números de onda más relevantes para clasificar las muestras de cocaína diferenciando en dos categorías respecto a la composición química, es decir clorhidrato de cocaína y cocaína base. El artículo propone un índice de importancia de número de onda basado en la distancia Bhattacharyya (BD)

seguido de un procedimiento que elimina los números de onda de los espectros de acuerdo al orden sugerido por el índice BD. El método lo aplicaron a espectros ATR-FTIR a partir de 513 muestras de cocaína, reduciendo el número de longitudes de onda, clasificando las muestras de acuerdo a acuerdo a su estructura química [20].

La Universidad de Brasilia y la Policía Federal de Brasil trabajaron un método simple para cuantificar cocaína y sus principales adulterantes de las muestras de cocaína, para los cuales estudiaron 375 incautaciones realizadas durante la vigencia 2009 - 2013 para un total de 1085 muestras de cocaína. El contenido de cocaína y adulterantes en las muestras de drogas fue determinado utilizando GC-FID como método de referencia y luego fueron evaluados por espectrometría infrarroja con ATR (rango de 4000 a 400 cm^{-1} , 16 exploraciones, resolución de 4 cm^{-1}) y regresión de mínimos cuadrados parciales (PLSR). Con esta metodología obtuvieron un error del 3 % y 11,8 % de concentración mínima detectable. El método desarrollado pudo cuantificar y discriminar entre el clorhidrato de cocaína y cocaína en base libre, al igual que estimar la concentración de los principales adulterantes: fenacetina, benzocaína, cafeína, lidocaína y aminopirina [35].

Por otro lado, la Agencia Italiana de Aduanas y Monopolios, Roma-Italia, estudio muestras de cocaína incautadas en el periodo 2011 - 2012. Inicialmente determinó los alcaloides y solventes residuales, analizándolos por GC-MS y HS-GC-MS. El procesamiento de los datos lo realizaron por análisis de componentes principales (PCA), para agrupar de acuerdo a su similitud química. Los resultados de estos análisis fueron usados como punto de partida para el desarrollo de un método de "perfilado rápido", basado en la espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR-Rango 4000-500 cm^{-1} , con 32 scan y una resolución de 2 cm^{-1}) y herramientas quimiométricas. El análisis discriminante lineal (LDA) lo aplicaron al modelo basado en la espectrometría ATR-FTIR, donde obtuvieron una clasificación y una capacidad de predicción del 97,56% para muestras puras. En las muestras adulteradas, la asignación proporcionada por LDA fue comparada con los resultados que obtuvieron por los análisis de alcaloides y solventes residuales: en el caso de muestras añadidas con una sola sustancia, encontraron errores de predicción para porcentajes de cocaína inferiores al 50 % [10].

En la universidad de Roma "*Sapienza*" - Italia, proponen una estrategia basada en espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier - Reflectancia Total Atenuada y asociada con quimiometría (ATR-FTIR) para estudiar muestras reales de incautaciones de cocaína. Las señales fueron registradas entre 650 y 4000 cm^{-1} y el número de escaneos y la resolución lo optimizaron a 16 escaneos y 4 cm^{-1} respectivamente, con una buena relación señal / ruido. Se registraron seis réplicas para cada muestra y consideraron el promedio para el análisis quimiométrico. Este

grupo desarrolló un modelo de clasificación multivariable para predecir la composición de las muestras y obtener un perfil de adulteración de la cocaína, mediante la aplicación de mínimos cuadrados parciales (PLS) y regresión de componentes principales (PCR) [12].

En países como Brasil, se han realizado estudios relacionados con drogas ilícitas y adulterantes, Adrienne F. da Silvaa y colaboradores, en donde desarrolló un método para la determinación de las concentraciones de cocaína, seis adulterantes y tres diluyentes en muestras de las dos formas de cocaína (base y clorhidrato), empleando espectrometría infrarroja con transformada de Fourier y reflectancia total atenuada (ATR-FTIR), asociada con quimiometría, usando el método de resolución multivariante de curvas mediante mínimos cuadrados alternados (MCR-ALS), mostrando que el uso de la quimiometría es vital en este tipo de investigaciones, pues el método propuesto tiene un gran potencial en la clasificación de la forma química de la cocaína, en la identificación de adulterantes, diluyentes y cocaína en muestras incautadas, además de proporcionar una estimación de la concentración de los mismos [15].

1.3 TÉCNICAS ANALÍTICAS INSTRUMENTALES

Las técnicas de análisis son un conjunto de instrumentos, métodos y procedimientos, que permiten realizar análisis cualitativos y cuantitativos sobre diferentes características y propiedades de las muestras. Estas técnicas instrumentales se basan en la medición de una propiedad del analito, permitiendo así la obtención de información cualitativa y/o cuantitativa acerca de la composición y estructura de la misma. Por ello, estas técnicas se han utilizado a través de los años en diferentes campos como el control de calidad, la investigación de diversos materiales como polímeros, arcillas, minerales, aleaciones, medicamentos, alimentos y metales, entre otros.

1.3.1 Espectroscopía infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR). Esta técnica de análisis instrumental fue puesta a disposición comercial en la década de 1970, es una técnica analítica ampliamente utilizada en diversas áreas del conocimiento con la finalidad de identificar sustancias tanto inorgánicas como orgánicas, estudiando la interacción de la fracción infrarroja del espectro electromagnético con la materia. Se utiliza para analizar las características vibracionales de moléculas, estructuras cristalinas y cristales [36].

Los equipos empleados para esta finalidad, se denominan espectrofotómetros y se caracterizan por resultados inmediatos, alta resolución, excelente precisión y exactitud en cuanto a la longitud de onda. Esta espectrometría mide la absorción

de la radiación infrarroja por el material de la muestra frente a una longitud de onda, arrojando como resultado un espectro infrarrojo, cuyas bandas de absorción permiten identificar los componentes moleculares y estructuras de la muestra; por lo cual, con su uso, es posible efectuar una caracterización de los materiales analizados [36].

El infrarrojo se divide en tres regiones: FIR o lejano (*Far InfraRed*) (400 cm^{-1} a 10 cm^{-1}), MIR o medio (*Middle InfraRed*) (4.000 cm^{-1} a 400 cm^{-1}) y NIR o cercano (*Near InfraRed*) (12.800 cm^{-1} a 4.000 cm^{-1}). La energía a la cual aparecen las bandas depende de las propiedades de las moléculas, específicamente de la identidad de los átomos que la conforman, los enlaces que los unen y su estructura molecular. Así, comúnmente, en la región del infrarrojo cercano (NIR), se encuentran gran variedad de bandas de absorción resultantes de armónicos y bandas de combinación de las vibraciones moleculares fundamentales. La región del infrarrojo medio, que presenta la mayor aplicación, se divide en la región de frecuencia de grupo y la región de huella dactilar, mientras la región de infrarrojo lejano contiene las vibraciones de flexión de carbono, nitrógeno, oxígeno y flúor con átomos más pesados que la masa 19 y movimientos adicionales de flexión en el sistema cíclico o insaturado. En la tabla 2 se muestran los tipos de absorción existentes en cada una de estas tres regiones, las cuales son debidas a interacciones de diferente naturaleza entre luz y materia [37].

Tabla 2. Regiones de espectro infrarrojo

Región	Intervalo	Origen de la Absorción
FIR	$200\text{ cm}^{-1} - 10\text{ cm}^{-1}$	Rotaciones Moleculares
MIR	$4000\text{ cm}^{-1} - 200\text{ cm}^{-1}$	Vibraciones Moleculares
NIR	$13000\text{ cm}^{-1} - 4000\text{ cm}^{-1}$	Sobretonos y bandas de combinaciones de vibraciones moleculares

Fuente: [36]

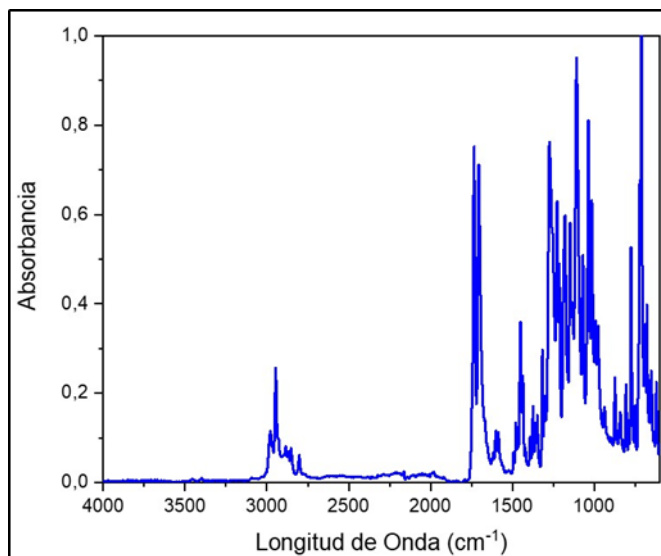
La espectrometría infrarroja con transformada de Fourier (Fourier Transform Infrared Spectroscopy - FTIR) es una técnica de análisis para obtener el espectro infrarrojo con mayor rapidez. En lugar de registrar los datos variando la frecuencia de la luz monocromática, se guía la luz a través de un interferómetro. Al utilizar la transformada de Fourier se produce un espectro idéntico al de la espectrometría infrarroja convencional (dispersiva). La gran mayoría de equipos utiliza la transformada de Fourier de haz sencillo en sus sistemas de análisis; estos, se pueden realizar en sólidos, líquidos y gases. Para el caso que no se conozca la composición de la sustancia que se analiza, esta se compara con una colección de espectros (NIST, National Institute of Standards and Technology) [38]. Esta

técnica se ha usado en el análisis de diferentes materiales como madera [39], vidrio [40], aceites comestibles [41], carbón [42], quinoa [43], arcilla en sitios arqueológicos [44], medicamentos antiinflamatorios [45], drogas incautadas (auténticas y falsificadas) [46] entre otros.

El resultado de un análisis mediante espectroscopía infrarroja es un espectro infrarrojo, que corresponde a una gráfica de la intensidad infrarroja medida en función de la longitud de onda de la luz, al cual a su vez se divide en las tres subregiones mencionadas anteriormente: FIR, MIR y NIR. Para que una molécula absorba radiación IR, la energía de la radiación incidente ha de coincidir con la diferencia de energía entre dos estados energéticos y debe producirse un cambio en el momento dipolar de la molécula debido a movimientos vibratorios y a la presencia de grupo funcionales. Los movimientos vibratorios que puede presentar una molécula son de dos tipos, los de estiramiento: vibración en la que se produce un cambio en la distancia interatómica a lo largo del eje de enlace entre dos átomos; y los de flexión: se produce un cambio en el ángulo de enlace.

En conclusión, el espectro infrarrojo de un compuesto da información acerca de la naturaleza química y de su estructura. En la figura 4, se obtiene el espectro infrarrojo, en transmitancia para la cocaína, donde las longitudes de onda características son 711 cm^{-1} , 1036 cm^{-1} , 1109 cm^{-1} , 1272 cm^{-1} , 1707 cm^{-1} y 1735 cm^{-1} .

Figura 4. Espectro infrarrojo de la sustancia de referencia de la cocaína base



Fuente: Méndez, 2019.

1.3.2 Cromatografía de gases con detector de espectrometría de masas (GC/MS). La cromatografía de gases con detector de espectrometría de masas es ampliamente utilizada en el análisis químico. En esta técnica el carácter volátil es crítico, pues los compuestos de interés se volatilizan para ser posteriormente separados. La cromatografía de gases tiene tres componentes principales que son: fase estacionaria (componente sólido), fase móvil (componente gaseoso) y la muestra, que puede ingresar en fase líquida o en fase gaseosa. La fase estacionaria consiste en un tubo hueco y delgado ($< 0,1\text{mm}$) recubierto con determinado material, cuyas características definen las propiedades de las moléculas que se van a retener en el sistema. Este soporte sólido tiene una longitud considerable ($> 10\text{ m}$) y es comúnmente llamado columna, siendo la columna capilar la más ampliamente utilizada sobre todo en las metodologías relacionadas con pruebas de drogas y medicamentos. Esta columna se encuentra enrollada en una bobina para reducir el espacio que ocupa y se encuentra dentro de un horno, que es una cámara que alcanza temperaturas hasta de 400°C [47].

El componente gaseoso es normalmente un gas inerte como argón o nitrógeno. La interacción del compuesto de interés (analito), entre la fase estacionaria y la fase de gas es importante para determinar el tiempo requerido a una temperatura dada, para salir de la columna y dicho tiempo se conoce como tiempo de retención del compuesto. Cuanto menos volátil sea el compuesto de interés a una temperatura dada, permanecerá más tiempo en la columna, se retendrá mejor y por ende tendrá un mayor tiempo de retención y entre más volátil sea el compuesto más rápido recorrerá y abandonará la columna, se retendrá pobremente y por ende tendrá un tiempo de retención menor. La temperatura de la columna puede incrementarse mediante una rampa en una corrida analítica lo cual disminuye el tiempo necesario para que los compuestos consigan eluir de la columna [47].

1.4 QUIMIOMÉTRIA

Se entiende como quimiometría a la aplicación de diversos métodos matemáticos al cálculo de concentración y otras propiedades a partir de datos instrumentales. Es un área con amplias aplicaciones en la industria química, análisis químicos, estudios ambientales y es un aliado importante a la hora de interpretar los resultados obtenidos por FTIR o cualquier otra técnica analítica. Desde los años 70 se encuentra aplicaciones de la quimiometría en el análisis de datos experimentales, con la finalidad de procesar e interpretar los datos de manera adecuada con el fin de convertirlos en información útil. Unos de los métodos más utilizados en quimiometría es mínimos cuadrados parciales (Partial Least Squares Regression - PLS) que al relacionarlo con análisis de componentes principales (Principal Component Analysis - PCA) posee un sin número de aplicaciones [48].

Las herramientas quimiométricas básicamente utilizan procedimientos matemáticos y estadísticos para el análisis de datos multivariantes y poder filtrar la parte relevante de los datos complejos sin perder información importante. Se ha empleado ampliamente para estudiar sustancias ilícitas, incluyendo la cocaína, sus adulterantes y diluyentes, siendo una herramienta útil para resolver problemas de estructura química y un método poderoso para extraer información estructural de los datos espectrales. Entre los métodos de análisis multivariado, los algoritmos de regresión son sin duda los más utilizados en el campo analítico, ya que permiten construir modelos de regresión en los que se maximiza la mejor relación entre las variables y las respuestas instrumentales [12].

En los últimos años existe un auge por la aplicación del método quimiométrico combinado con técnicas analíticas para la caracterización y discriminación de muestras, e incluso ha tocado la investigación en la ciencia forense [49].

1.4.1 Análisis de Componentes principales (PCA). Es una técnica de análisis multivariado usada para reducir la cantidad de datos cuando hay relación entre sus componentes. Para estudiar las relaciones entre X variables correlacionadas se puede transformar el conjunto original de variables en otro conjunto de nuevas variables incorrelacionadas entre si llamadas conjunto de componentes principales. La idea es encontrar componentes principales $Z_1, Z_2, Z_3 \dots Z_n$, que sean combinaciones lineales de las variables originales $X_1, X_2, \dots X_n$, que describe cada muestra, expresada en la ecuación 1:

$$Z_1 = a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + a_{13}X_3 + \dots + a_{1n}X_n \quad \text{Ecuación 1}$$

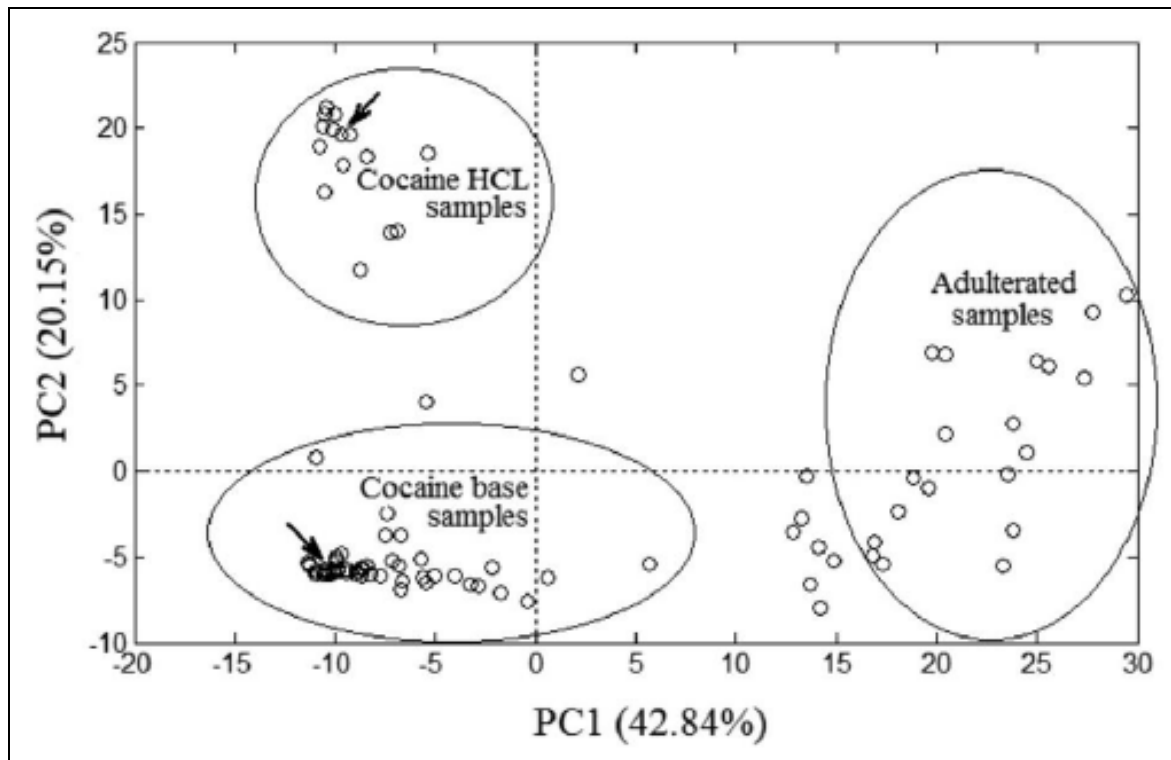
Donde, **Z**-Componente principal, **X**-Combinación lineal, **a**-Coeficiente.

Se eligen de manera que el primer componente principal Z_1 , recoge la mayor parte de la variación que hay en el conjunto de datos, la segunda Z_2 , recoge la siguiente mayor variación y así sucesivamente [50].

Una vez establecido el número de componentes principales (Principal Component - PC), el estudio de los gráficos de scores y loadings aporta información sobre el sistema. Los scores son útiles para ver variaciones en los datos en un menor número de dimensiones. El gráfico de dispersión de PC's correspondiente a la figura 5, indica la relación existente entre las muestras, exponiendo la existencia de clústers. Los loadings son útiles para determinar cuáles son las variables originales más importantes, es decir, cuando su valor sea próximo al valor absoluto (1), indica que esa variable contribuye de forma importante a la varianza explicada por ese PC. Al contrario, cuando sea próximo a 0, ambos serán ortogonales indicando que la variable contribuye poco a la varianza explicada por

ese PC. Si las variables originales no están relacionadas al inicio, entonces no tiene sentido realizar un análisis de componentes principales.

Figura 5. Ilustración de resultados de un estudio de componentes principales [34]



1.4.2 Análisis discriminante lineal (LDA). Separa entre dos contenidos principales en las muestras. Equivale a un análisis de regresión donde la variable dependiente es categórica y tiene como categorías la etiqueta de cada uno de los grupos, y las variables independientes son continuas y determinan a qué grupos pertenecen los objetos. Se trata de encontrar relaciones lineales entre las variables continuas que mejor discriminen en los grupos dados a los objetos. Además, se trata de definir una regla de decisión que asigne un objeto nuevo, que no sabemos clasificar previamente, a uno de los grupos prefijados.

El punto de partida es encontrar una función discriminante Y , que sea una combinación lineal de las variables originales X_1, X_2, \dots, X_n , expresada en la ecuación 2:

$$Y = a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n \quad \text{Ecuación 2}$$

Las n medidas originales para cada objeto se combinan en un único valor de Y, de manera que los datos se han reducido de n dimensiones a una dimensión. Los coeficientes de los términos se eligen de manera que Y refleje la diferencia entre los grupos tanto como sea posible: los objetos en el mismo grupo tendrán valores similares de Y, y los objetos en grupos diferentes tendrán valores muy diferentes de Y [50].

1.4.3 Regresión lineal de mínimos cuadrados (PLSR). El enfoque PLS se originó alrededor de 1975 por Herman Wold para el modelado de conjuntos de datos complicados en términos de cadenas de matrices \check{Z} blocks [51]. Consisten en una técnica de calibración multivariable inversa, lo que hace posible calibrar únicamente el componente deseado sin necesidad de conocer el resto de las fuentes de variación. La PLSR se basa en que la información contenida en las variables medidas se puede concentrar en un número menor de variables sin pérdida de información relevante, de forma similar al PCA, haciendo máxima la matriz de varianza-covarianza. La regresión se realiza sobre las nuevas variables, eliminando así los problemas de colinealidad que puedan tener los datos originales. Es decir, consiste en encontrar combinaciones lineales de las variables predictoras. Se eligen combinaciones lineales de las variables predictoras que estén altamente correlacionadas con las variables respuesta y también expliquen la variación en las variables predictoras.

La suposición básica de estos modelos es que el sistema estudiado depende de un número pequeño de variables latentes (VL), que corresponden a combinaciones lineales de las variables observadas. En los modelos PLS, se establece una representación de la matriz X en términos de las V.L., de acuerdo a la ecuación 3:

$$X = TP^T + E \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde **T** - “scores” (resultados), **P** - “loadings” (cargas), **X** - matriz descompuesta en un número de variables latentes caracterizada por un vector T y un vector PT, **E** – error.

De esta forma, es posible representar una matriz **X** (dentro de un cierto error) por una matriz **T** con un número menor de columnas. Esta descomposición se muestra en la Figura 6.

Figura 6. La matriz X es descompuesta en scores (t) y loadinds (p). La matriz T contiene un numero a de scores, con a<m [48]

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{c} m \\ \boxed{X} \\ n \end{array} = \begin{array}{c} a \\ \boxed{T} \\ n \end{array} \begin{array}{c} m \\ \boxed{P^T} \\ a \end{array} + \begin{array}{c} m \\ \boxed{E} \\ n \end{array} \\
 \\
 = \begin{array}{c} \boxed{t_1} \\ n \end{array} \begin{array}{c} m \\ \boxed{p_1^T} \end{array} + \begin{array}{c} \boxed{t_2} \\ n \end{array} \begin{array}{c} m \\ \boxed{p_2^T} \end{array} \\
 \\
 + \dots + \begin{array}{c} \boxed{t_a} \\ n \end{array} \begin{array}{c} m \\ \boxed{p_a^T} \end{array} + \begin{array}{c} m \\ \boxed{E} \\ n \end{array}
 \end{array}$$

Si se incluyen todas las variables latentes, el error es cero ($E = 0$). El modelo PLS1 se desarrolla de modo que las primeras variables latentes (t_1, t_2, \dots) son las más importantes para explicar el vector “y” en el conjunto de calibración. El número de variables latentes necesarias para explicar la matriz X (dentro de un error máximo permitido) es una medida de la complejidad del modelo. Otros vectores calculados durante la etapa de calibración son w^T (“pesos” en el espacio de X), y b (“sensibilidades”). En la ecuación 4 se relaciona y y T [48].

$$y = Tb + f \quad \text{Ecuación 4}$$

donde b se calcula de modo de minimizar f , el vector error de esta ecuación. Los vectores w^T , p^T , y b son necesarios para predecir la propiedad dependiente y para un nuevo conjunto de muestras. En ese caso, se determina experimentalmente X y se calcula (utilizando los vectores w' y p') la matriz T. El vector y es estimado usando los coeficientes b previamente calculados durante la calibración, de acuerdo a la ecuación 5 [48].

$$y_{pred}=Tb \quad \text{Ecuación 5}$$

La combinación de los tres métodos de análisis de datos permitirá llegar a un modelo predictivo para la identificación de sustancias.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un modelo predictivo por espectrometría infrarroja y análisis quimiométrico para la identificación y cuantificación de adulterantes en drogas ilícitas incautadas en la ciudad de Cúcuta.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el perfil químico por ATR-FTIR de muestras incautada en la zona de estudio.

Definir un modelo matemático por regresión de mínimos cuadrados parciales PLSR para la cuantificación de adulterantes y drogas ilícitas por la técnica ATR-FTIR.

Validar el modelo matemático definido por PLSR con las muestras de cocaína incautadas en la ciudad de Cúcuta en el periodo Julio de 2017 a junio de 2018.

Evaluar si existe correlación entre el sitio de incautación, adulterantes/diluyentes y el porcentaje de pureza de cocaína calculado por ATR-FTIR en las muestras incautadas en la ciudad de Cúcuta durante el periodo Julio de 2017 a junio de 2018, mediante análisis de componentes principales -PCA-.

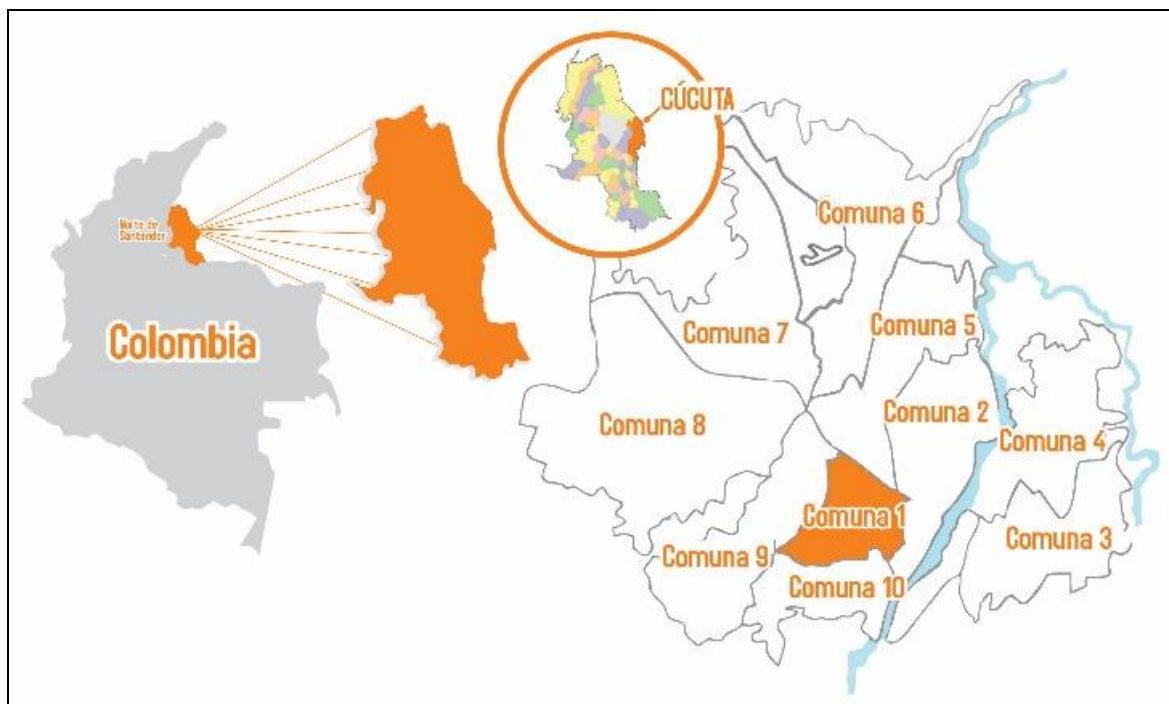
Discriminar la presencia de Cocaína clorhidrato y Cocaína base con la aplicación análisis discriminante lineal LDA al análisis ATR-FTIR en las muestras incautadas en la ciudad de Cúcuta en el periodo Julio de 2017 a junio de 2018.

3. METODOLOGÍA

3.1 MUESTREO

Se recolectaron cuatrocientas (400) muestras de cocaína provenientes de las incautaciones judicializadas por la Fiscalía General de la Nación-Colombia, desde julio de 2017 a junio de 2018 (Figura 7). Se tomó una muestra, correspondiente a tres (3,0) gramos, la cual fue sometida a cadena de custodia y enviada al laboratorio de química forense de la FGN. En el laboratorio, se sometió a estudios de rutina y el remanente (muestra de interés del presente proyecto), previa homogenización en mortero ágata, es almacenado en el almacén transitorio, en bolsa plástica con sello hermético bajo condiciones ambientales del laboratorio, a espera de análisis complementarios.

Figura 7. Zona de muestreo



Fuente: Méndez, 2018.

3.2 REACTIVOS

Los reactivos utilizados fueron Cocaína Clorhidrato Lipomed Lote156.1B18.1, Cocaína Base Lote SIGMA Lote 026K1865, Fenacetina ALDRICH Lote WXBC5210V, Cafeína SIGMA – ALDRICH Lote BCBV8010, Lidocaína SIGMA Lote MKCD6808, Levamisol SIGMA – ALDRICH Lote BCBR4973, Tetracosano (estándar interno) MERCK Lote S5346789 545, Lactosa anhidra SIGMA ALDRICH Lote LRAB2931, Bicarbonato de Sodio PanReac Lote 0001260339, Etanol MERCK Lote K49329183732 y Ethanol absolute for análisis Merck lote K49329183 732.

3.3 EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y MÉTODOS

Para el análisis cualitativo y cuantitativo por GC/MS se aplicó la metodología utilizada por la Fiscalía General de la Nación-Colombia, en un equipo Shimadzu QP-2010 Ultra. Para el análisis cualitativo se pesó 1 mg de muestra en vial, se adicionó 1 ml de etanol (solvente) y se inyectó 0,2µl de la solución y se aplicó el método de análisis cualitativo (Tabla 3) y el método cualitativo (Tabla 4).

Tabla 3. Parametros para análisis cualitativo por GC/MS

Equipo	Shimadzu Modelo QP2010 Ultra
Gas de arrastre	Helio 1,5 ml/min
Columna	DB 5 MS de 30 m
Temperatura	Horno 180°C mantener por 1 min Rampla 15°C/min hasta 230°C mantener por 5 min Rampla 30°C/min hasta 310°C mantener por 4 min Puerto de Inyección 280°C Fuente de Iones 250°C Temperatura de Interface 312°
Inyección	Modo Split, Volumen 0,2 µl
Split	1/39
Modo Adquisición	SCAN (30uma a 450 uma)

Tabla 4. Parametros para análisis cuantitativo por GC/MS

Equipo	Shimadzu Modelo QP2010 Ultra
Gas de arrastre	Helio 1,5 ml/min
Columna	DB 5 MS de 30 m
Temperatura	Horno 180°C mantener por 1 min Rampla 15°C/min hasta 230°C mantener por 5 min Rampla 30°C/min hasta 310°C mantener por 4 min Puerto de Inyección 280°C Fuente de Iones 250°C Temperatura de Interface 312°
Inyección	Modo Split, Volumen 1 µl
Split	1/39
Modo Adquisición	SIM

El método cuantitativo se utilizó en modo SIM donde se detectó los Iones fenacetina ion 108, cafeína ion 196, lidocaína ion 86, levamisol ion 148, cocaína ion 82, tetracosano (estándar interno) ion 57. Se definió a cada sustancia el tiempo de elución para medir el ion pico base correspondiente. La lactosa y bicarbonato de sodio, objeto de este estudio no es posible identificarlas bajo en las condiciones de CGMS. Se preparó previamente una solución de 100 mg/l de Tetracosano en etanol. Se pesó una cantidad entre 8 - 20 mg (según cromatograma de análisis cualitativo obtenido) de muestra, la cual se aforó a 10 ml con la solución de tetracosano, se llevó a ultrasonido por 20 segundos, se transfirió a un vial de 2 ml y se inyectó 0,5 µl de solución.

Definida la presencia o ausencia de los adulterantes, se cuantificó cada uno de ellos, en una sola medición, para la cual se desarrolló una curva de calibración entre 100 - 1000 mg/l para fenacetina, cafeína, levamisol, cocaína con estándar interno de tetracosano. Para la lidocaína se desarrolló una curva de calibración entre 40 - 540 mg/l debido a que no presentó un comportamiento lineal a concentraciones superiores.

Posteriormente, las muestras fueron analizadas por la técnica ATR-FTIR, en equipo Shimadzu IRAffinity-1 con ATR MIRacle10 con cristal de Diamante/Zn/Se. Se registraron tres (3) réplicas de cada muestra. Los parámetros utilizados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Parametros para análisis por Espectrometría Infrarrojo

Equipo	IRAffinity-1	IRPrestige-21.
Accesorio	ATR	ATR
Medida	Absorbancia	Absorbancia
Apodización	Happ-Genzel	Happ-Genzel
Numero de Scan	40	40
Resolución	4	4
Rango	4000 – 600 cm ⁻¹	4000 - 600 cm ⁻¹

Se elaboraron mezclas de los diferentes analitos, de acuerdo al anexo A, con el fin de obtener los espectros IR a diferentes concentraciones.

Los espectros son sometidos a normalización SNV (Standard Normal Variate) y se realiza la segunda derivada, para determinar la longitud de onda característica de cada una de las sustancias de interés.

Para desarrollar el modelo de Análisis Discriminante Lineal (LDA), se utilizaron cinco espectros de sustancia de referencia de cocaína base y cuatro espectros de material de referencia de cocaína clorhidrato, junto con cien muestras previamente estudiadas. Se realizó previa normalización, segunda derivada y aplicado en el rango de longitud de onda de 600 cm⁻¹ a 1000 cm⁻¹.

3.4 ANÁLISIS QUIMIOMÉTRICO

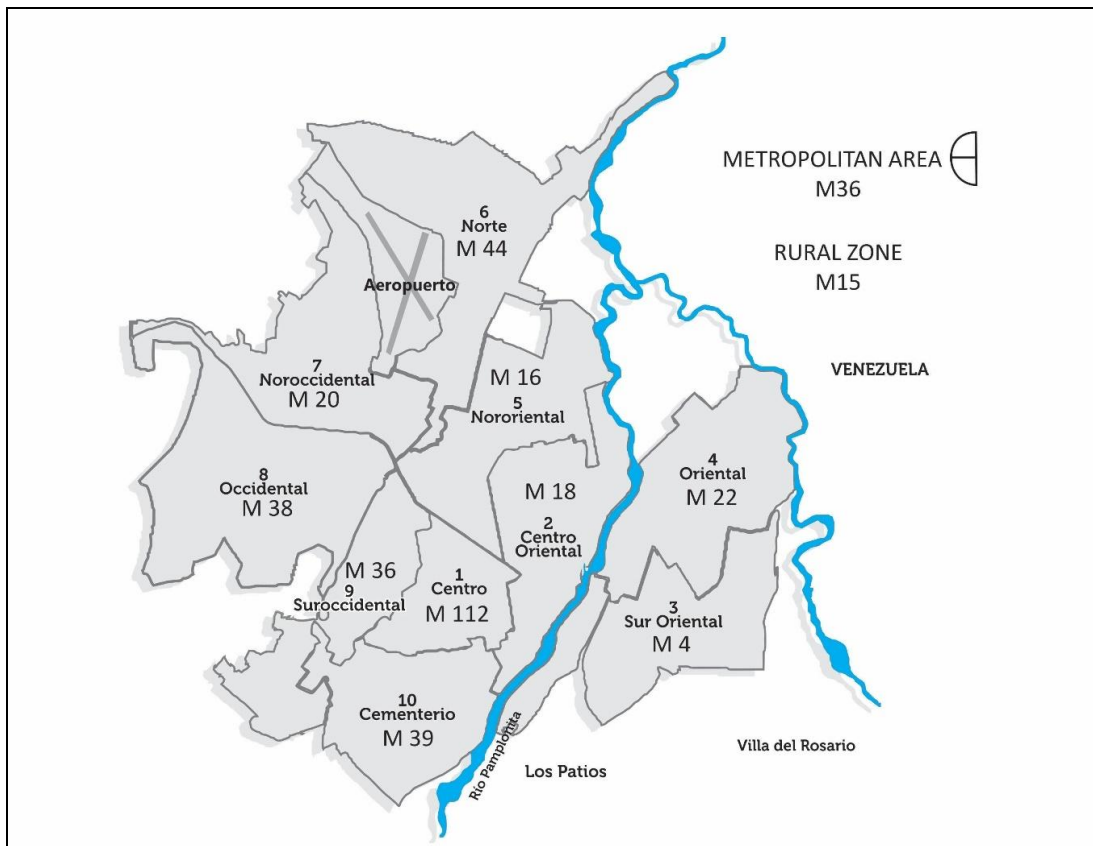
Para adquirir los espectros infrarrojos se utilizó el software LabSolution. Una vez obtenidos todos los espectros, se aplicó un tratamiento de SNV utilizando el software THE UNSCRAMBLER X Versión 10.5.1. Posteriormente, se obtuvo la segunda derivada para cada espectro empleando el algoritmo Savitzky-Golay. Después, que los espectros fueron tratados y calculados en segunda derivada, se utilizaron como datos de entrada para la aplicación del método multivariado de PCA, DLA y PLSR mediante el programa Unscrambler X 10.3.

4. DISCUSION Y RESULTADOS

4.1 DETERMINACIÓN DEL PERFIL QUÍMICO POR ATR-FTIR DE MUESTRAS INCAUTADAS EN LA ZONA DE ESTUDIO

Durante el periodo julio de 2017 a julio de 2018 se recolectaron cuatrocientas (400) muestras en la ciudad de Cúcuta y su área metropolitana. En la figura 8 se observa el número de muestras incautadas en cada comuna. También se contabilizo las muestras incautadas en el área metropolitana.

Figura 8. Número de incautaciones por comuna y área metropolitana. La letra M indica “Muestra” y en número significa la cantidad de muestras incautadas

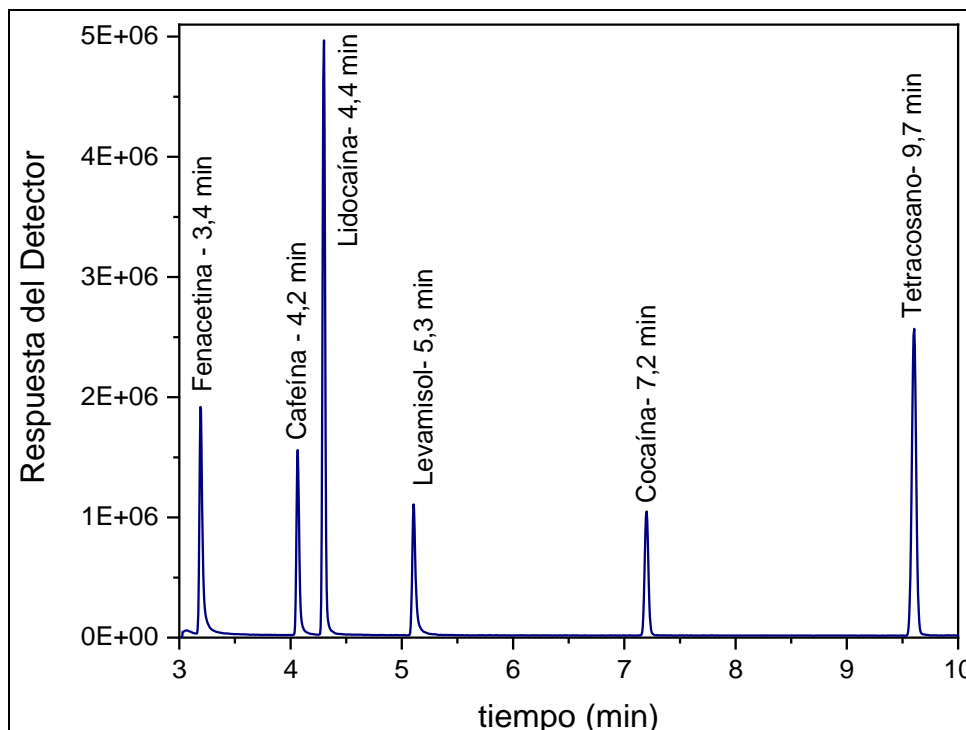


Fuente: Méndez, 2019.

La muestra se homogenizo en mortero de ágata, para minimizar los efectos del tamaño de las partículas y la interferencia de la superficie. Inicialmente, las

muestras fueron analizadas por GC/MS, mediante los métodos cualitativos y cuantitativos reportados en la metodología. En la Figura 9 se muestra un cromatograma del método cualitativo utilizado, donde se evidencia la selectividad/resolución del método utilizado.

Figura 9. Cromatograma de análisis de patrones por método cualitativo, tiempo total de análisis: 16 minutos

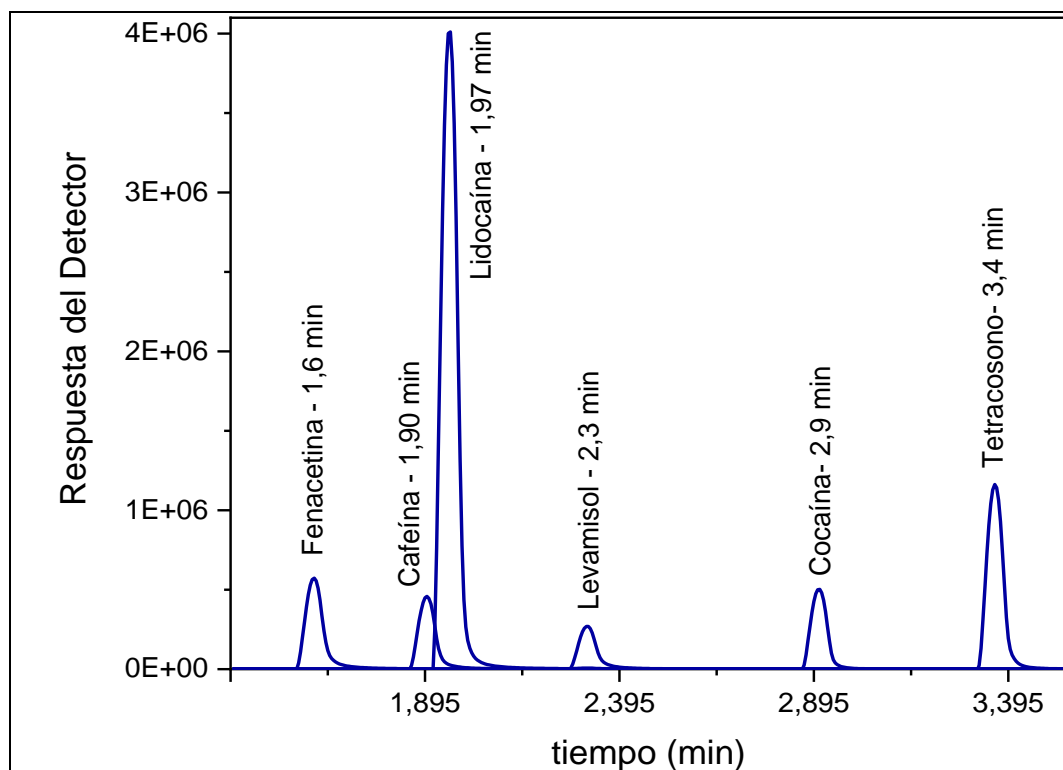


Fuente: Méndez, 2019.

A partir de este análisis se identificó la presencia de los adulterantes comúnmente utilizados a nivel mundial, como fenacetina, levamisol, cafeína, lidocaína [52]. Adicionalmente, se detectó la presencia de otros adulterantes como acetaminofén (analgésico), hidroxicina (antihistamínico), diltiazem (tratamiento presión alta), aminopirina (analgésico) y heroína [53].

Luego de identificar las sustancias contenidas en cada una de las muestras incautadas, se cuantificó cada una de ellas por la técnica GC/MS, y se obtuvo el respectivo cromatograma (Figura 10). Además, se elaboró la curva de calibración para cada una de las sustancias (Anexo 2), en un rango de 50 mg/l a 1000 mg/l, a excepción de la lidocaína, para la cual se trabajó en un rango de 50 mg/l a 500 mg/l (Tabla 6).

Figura 10. Cromatograma de análisis de patrones por método cuantitativo, tiempo total de análisis es de 5,6 minutos



Fuente: Méndez, 2019.

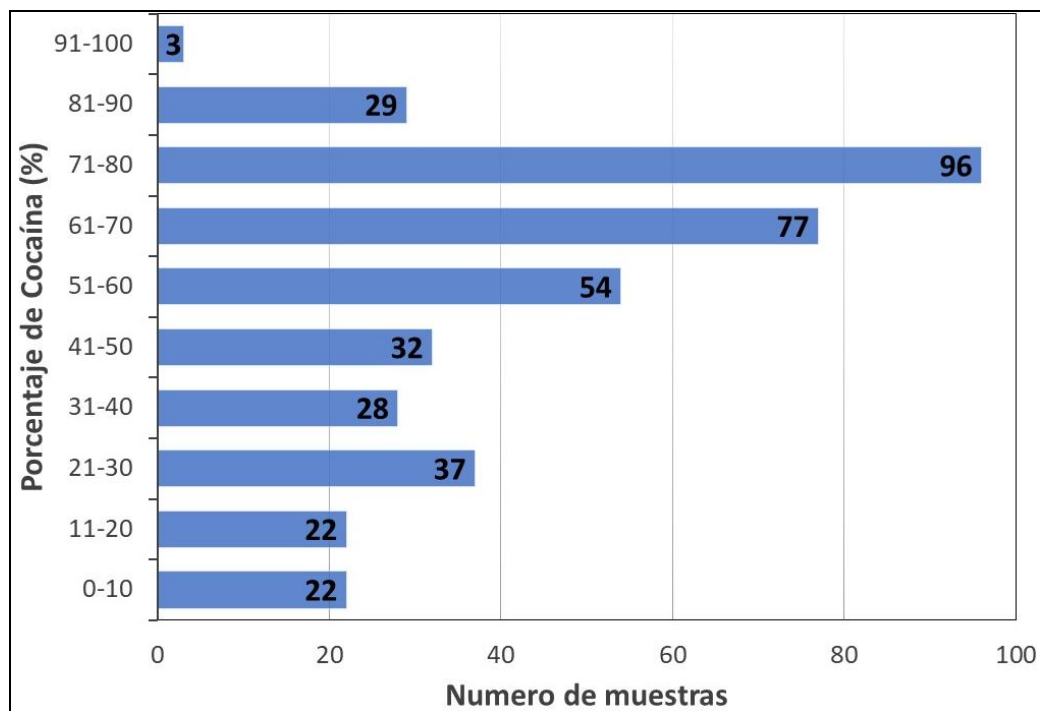
Tabla 6. Curvas de calibración GC/MS

Sustancia	Curva de Calibración 1	R ²	Curva de Calibración 2	R ²
Fenacetina	$y = 0,5523x - 0,0271$	0,9985	$y = 0,57x - 0,0248$	0,9998
Cafeína	$y = 0,5656x - 0,0059$	0,9995	$y = 0,531x + 0,024$	0,9997
Lidocaína	$y = 2,1292x + 0,3247$	0,9822	$y = 2,1016x - 0,0557$	0,9974
Levamisol	$y = 0,2836x - 0,0834$	0,9996	$y = 0,279x - 0,0715$	0,9992
Cocaína	$y = 0,6067x + 0,0011$	0,999	$y = 0,5746x + 0,0403$	0,999

De la tabla 6 se observa que el coeficiente de Correlación de Pearson está en un rango de 0,9822 - 0,999, indicando que la ecuación de la recta es una representación óptima de los datos obtenidos.

Del análisis de los porcentajes de cocaína encontrados en las muestras incautadas, se determinó que el analito cocaína presentó una concentración entre 4% al 92% y el mayor número de muestras poseían una concentración del 70% al 80% como se observa en la figura 11. Este procedimiento analítico ha sido validado con una muestra interna de control de calidad y participación en las pruebas de competencia entre laboratorios.

Figura 11. Porcentaje de Cocaína calculado en las muestras incautadas



Fuente: Méndez, 2019.

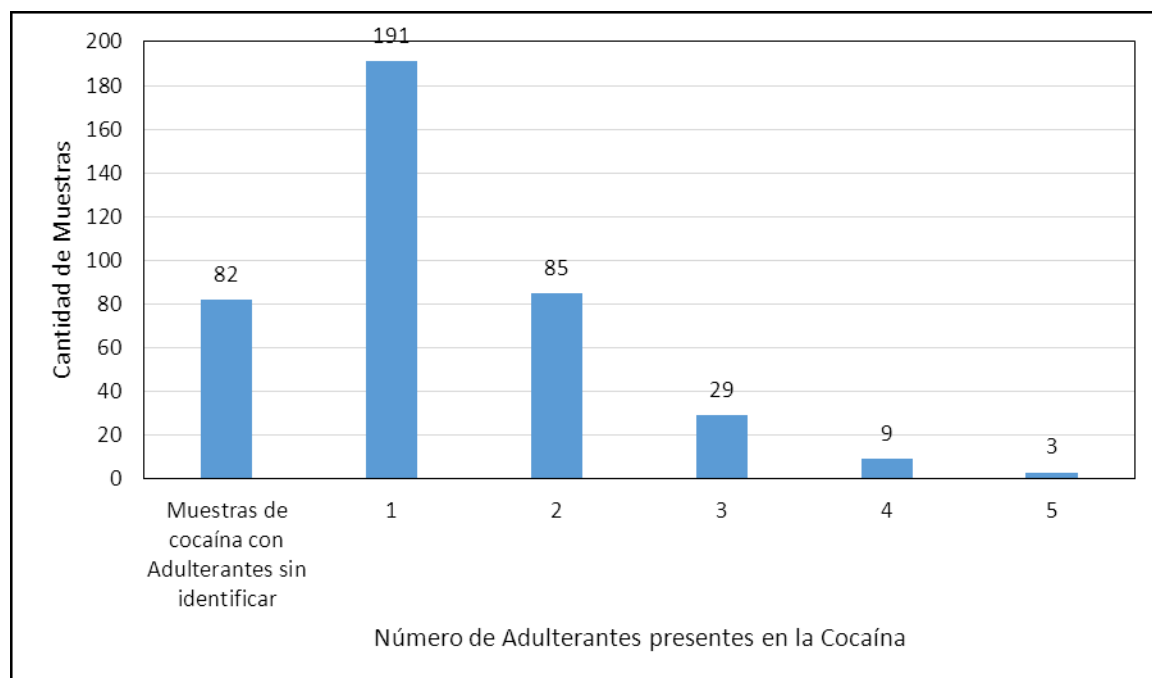
De acuerdo con los antecedentes consultados, se encontró que en Roma en el año 1998, el adulterante más utilizado era la lidocaína, seguido de la cafeína [54], lo cual demuestra que hoy día se ha modificado la forma de adulterar, y de acuerdo con la tabla 7, el adulterante más utilizado en la región de la presente investigación es la fenacetina.

Tabla 7. Porcentaje de adulterantes en muestras solidas de cocaína, identificados por GC/MS

Adulterante	Muestras con adulteración	[adulterante] mínima	[adulterante] máxima
Fenacetina	64%	< 10%	96%
Cafeína	25%	< 10%	51%
Levamisol	17%	< 10%	52%
Lidocaína	6,3%	< 10%	37%
Lactosa	2,8%	NA	NA
Bicarbonato de Sodio	7,2%	NA	NA

Fenacetina/Cafeína es la combinación de adulterantes más frecuente, además se encontraron muestras que contenían hasta cinco adulterantes (Figura 12). Esta investigación no identifico adulterantes en 82 muestras, los cuales pueden corresponder a residuos de los productos químicos empleados en la producción.

Figura 12. Número de adulterantes por muestra



Fuente: Méndez, 2019.

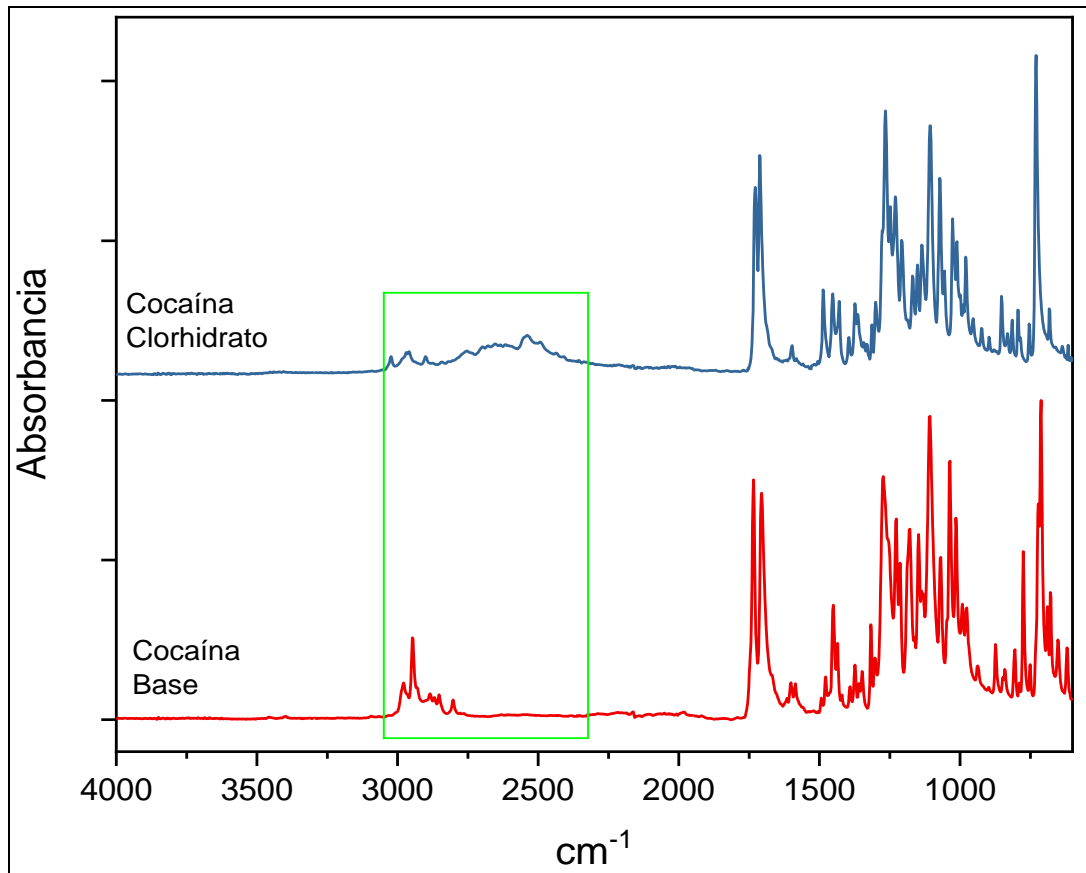
En Europa, entre los años 2008 al 2013, se llevó a cabo un estudio donde se determinó que el levamisol era ampliamente utilizado en la adulteración de cocaína. Adicionalmente, relacionaron la mezcla de fenacetina-cafeína como adulterantes de mayor uso y en menor proporción hidroxicina y lidocaína [55].

Por otra parte, Garzón y colaboradores (2009), analizaron 65 muestras de incautaciones de cocaína tipo exportación, de la cual se identificaron que el 52% de las muestras tenía una concentración del 81% al 90%, y el 32% una concentración del 71% al 80%, lo que demuestra una variación entre la cocaína tipo exportación y la cocaína consumida en Colombia en dicha época [29]. En el mismo estudio, el adulterante más utilizado era la cafeína con presencia en el 32% de las muestras seguido por hidroxicina (24,6%) y en menor proporción el levamisol y la fenacetina. Sin embargo, en el 2012, un estudio realizado a ciento nueve (109) muestras de bazuco incautadas en Colombia, reportó que el 72,5% de las muestras contenían una concentración de cocaína entre el 20% al 50%, adulterantes como la cafeína estuvo presente en el 57% de las muestras y la fenacetina en el 2,8% de las muestras [30].

En el caso de Marruecos, en el año 2017 un estudio indicó que el adulterante de mayor uso es el levamisol con el 63% de las muestras estudiadas seguido por la fenacetina con un 29,1%, contrastando con los resultados obtenidos en el presente estudio. También encontraron que la cafeína, fenacetina y bicarbonato de sodio estaban adulterando la cocaína base como cocaína clorhidrato, pero el levamisol era un adulterante exclusivo para la cocaína clorhidrato al igual que la lactosa [56].

Uno de los métodos más utilizados en el análisis de estupefacientes es el GC/MS, el cual es sensible, excelente para la identificación y cuantificación de este tipo de sustancias, pero se requiere un tiempo prolongado en su aplicación. Además, el costo del ensayo es elevado, generan residuos que deben ser tratados en su disposición final y requieren un manejo intensivo del operador. Por lo anterior, ATR-FTIR y quimiometría en el ámbito forense es una herramienta para obtener resultados semejantes en corto tiempo, a bajo costo y conservando de la muestra. Una diferencia apreciable es individualización de dos tipos de cocaína, base y clorhidrato, mediante la obtención de un espectro infrarrojo, donde aprecia la diferencia en el rango de longitud de onda de 2300 cm^{-1} a 3100 cm^{-1} (Figura 13).

Figura 13. Espectro infrarrojo de cocaína clorhidrato y cocaína base



Fuente: Méndez, 2019.

De la figura 13 se observa la diferencia entre cocaína base y cocaína clorhidrato en la región 3050 – 2300 cm^{-1} , y en la tabla 8 se muestra la preferencia por adquirir cocaína base en las comunas en estudio, siendo la cocaína base la de mayor consumo con un 70% del mercado. La forma de presentación de la cocaína es importante para determinar el potencial de adicción, ya que influye en la forma de consumirla. Al compararlo con un estudio realizado en Brasil en el 2015, de un total de 1085 muestras el 74% correspondían a cocaína base, el restante correspondía a cocaína clorhidrato, en proporciones semejantes a las encontradas en este estudio, y resaltando que el adulterante de mayor recurrencia en la cocaína base era la fenacetina y en la cocaína clorhidrato era el levamisol. Dicha información es semejante al estudio realizado a nueve (9) estados de Brasil, donde se identificó que la fenacetina era el principal adulterante presente en 30% de las muestras analizadas, seguido por el levamisol [57].

Tabla 8. Tipo de Cocaína comercializada por comuna en la ciudad de Cúcuta

COMUNA	TIPO DE COCAÍNA COMERCIALIZADA
1	Cocaína Base
2	Cocaína Base
3	Cocaína Clorhidrato - Cocaína Base
4	Cocaína Base
5	Cocaína Clorhidrato - Cocaína Base
6	Cocaína Clorhidrato - Cocaína Base
7	Cocaína Base
8	Cocaína Base
9	Cocaína Base
10	Cocaína Base

Cada sustancia puede ser interpretada a partir de un espectro infrarrojo, y las longitudes de onda llegan a ser características y son punto de partida para autenticar la presencia de una sustancia en particular. Por ello, se consultaron diferentes investigaciones para conocer la longitud de onda característica de cada una de las sustancias de interés en este estudio (Tabla 9).

Tabla 9. Posiciones de las principales bandas de vibración de los espectros IR en las diferentes formas de la cocaína y adulterantes, con sus asignaciones tentativas basadas en la literatura reciente

SUSTANCIA	NUMERO DE ONDA	ASIGNACIÓN
Cocaína Base	726	Flexión fuera del plano C-H deformation
	1040	Extensión C-O y C-N
	1110	Extensión C-O y C-N
	1280	Extensión C-O y C-N
	1453	Extensión C=C anillo aromático
	1710	Extensión C=O
	1740	Extensión C=O
	2945	Vibración C-H, sp^3 y sp^2
Cocaína Clorhidrato	736	Flexión fuera del plano C-H
	1030	Extensión C-O y C-N
	1270	Extensión C-O y C-N stretching

SUSTANCIA	NUMERO DE ONDA	ASIGNACIÓN
	1489 1713 1732 2540	Extensión C=C anillo aromático Extensión C=O Extensión C=O Extensión N-H del clorhidrico
Cafeína	745 1242 1551 1658 1696 2957 3116	Flexión de anillo aromático C-H fuera del plano Extensión C-N Extensión C=N Extensión C=N Extensión C=O Extensión C=H Extensión =C-H
Fenacetina	825 836 1244 1265 1504 1555 1655	Phenyl-H Out-of-plane vibrations Phenyl-H Out-of-plane vibrations Phenyl-H deformation, C-N stretching C-H ₃ , Extensión C-N C-N-H, Phenyl stretching C-N-H, Phenyl stretching Extensión C=O, C-N-H deformation
Lidocaína	604 715 788 1036 1249 1271 1443 1480 1548 1657 3390	Anillo aromático Anillo aromático Anillo Aromático C-H Anillo aromático Amina terciaria Amina terciaria Extensión C-N stretching Extensión C-N stretching Extensión C=C anillo aromático Extensión C=O amida primaria Extensión NH ₂
Levamisol	699 945 1267 1310 1335 1506 1574 1604 3070	C=N bending, C-H wagging C-H Estiramiento C-C Estiramiento C-C Estiramiento C-C Flexión C-H ₂ Estiramiento C-N C-H Estiramiento C-H
Lactosa	875	C-O y C-C

SUSTANCIA	NUMERO DE ONDA	ASIGNACIÓN
	898	C-O y C-C
	915	C-O y C-C
	987	C-O y C-C
	1020	C-O y C-C
	1035	C-O y C-C
	1059	C-O y C-C
	1073	C-O, C-C y C-OH
	1083	C-O y C-C
	1115	C-O y C-C
	1142	C-O y C-C
	1168	C-O y C-C
	1202	O-C-H, C-C-H y C-OH
	1297	O-C-H, C-C-H y C-OH
	1360	O-C-H, C-C-H y C-OH
	1383	O-C-H, C-C-H y C-OH
	1428	O-C-H, C-C-H y C-OH
Bicarbonato de Sodio	700	Deformación angular CO ₂
	834	Flexión fuera del plano CO ₃
	1000	Estiramiento C-OH
	1619	Estiramiento asimétrico CO ₂

Fuente: [32][58][59][60] Editado por Méndez, 2019.

En la Figura 14 se muestran los espectros infrarrojos de los materiales de referencia de cada uno de los adulterantes. Las longitudes de onda características para las sustancias objeto de estudio, se superponían, lo cual dificultó la identificación rápida al leer los espectros cuando la muestra contiene dos (2) o más adulterantes, razón por la cual se aplicó la normalización **SNV (Standard Normal Variate)** y tratamiento del espectro en segunda derivada, logrando diferenciar cuando se encuentren en mezcla de ellos, en un mismo espectro tomado directamente a la muestra sin ningún método de purificación. Para lograr la identificación de fenacetina, cafeína, lidocaína, levamisol, clorhidrato de cocaína, cocaína base, lactosa y bicarbonato de sodio, se recurrió al tratamiento de segunda derivada al espectro infrarrojo de cada una de las sustancias patrón, siendo posible la identificación de una longitud de onda característica (Tabla 10) para cada sustancia utilizada.

Figura 14. Espectro infrarrojo de las sustancias estándares objeto de este estudio

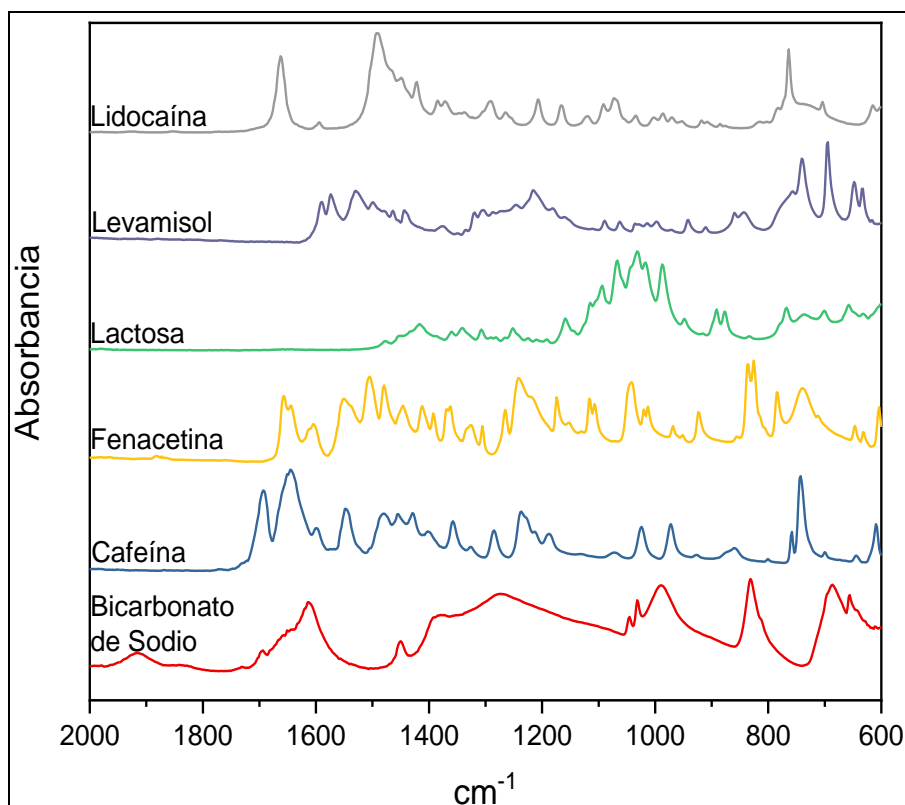
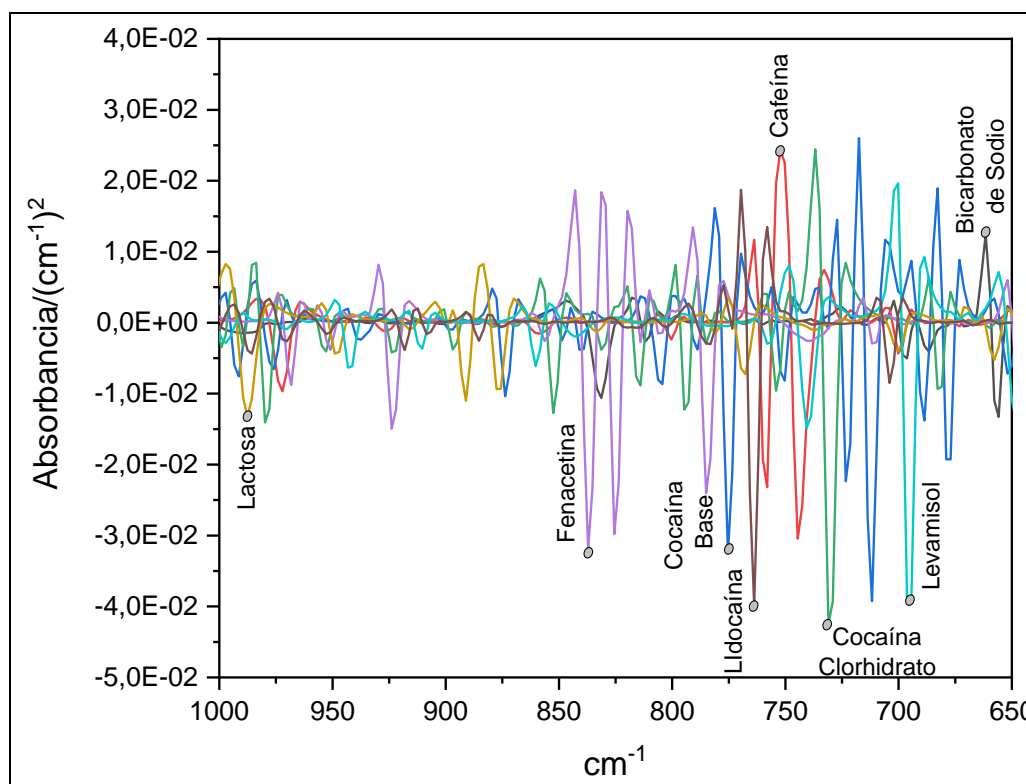


Tabla 10. Número de onda para la identificación de las sustancias de interés en segunda derivada

SUSTANCIA	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)
Fenacetina	(-) 837
Cafeína	(+) 752
Lidocaína	(-) 764
Levamisol	(-) 696
Cocaína Clorhidrato	(-) 730
Cocaína Base	(-) 775
Lactosa	(-) 987
Bicarbonato de Sodio	(+) 661

La ilustración de la segunda derivada en la identificación de los adulterantes y diluyentes más comunes en las muestras estudiadas se presenta en la figura 15. La longitud de onda seleccionada corresponde a la señal que no se superpone con ninguna de las ocho (08) sustancias estudiadas facilitando la identificación inmediata en la lectura del espectro infrarrojo.

Figura 15. Segunda derivada de espectros de sustancias de referencia, y ubicación de las numero de onda para la identificación

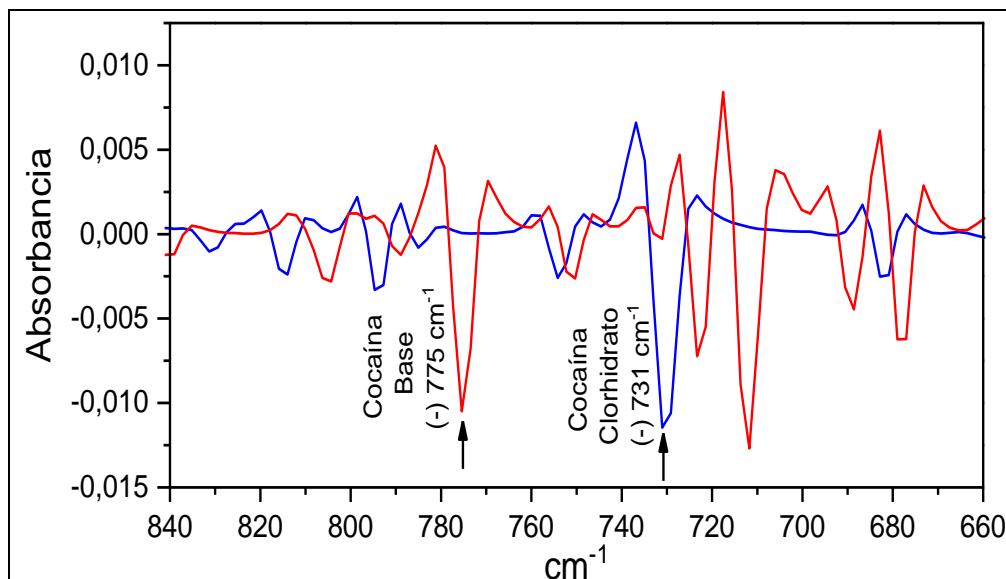


Por medio del análisis del espectro con tratamiento de segunda derivada, se identificó el tipo de cocaína incautada (Figura 16), al encontrar diferencias significativas en la composición estructural, información valiosa para la determinación de patrones de consumo en la ciudad de Cúcuta. Dicha información no es posible obtenerla en un análisis por GC/MS.

La lactosa y el bicarbonato de sodio son sustancias que no es posible identificar por el método GC/MS, debido a que en solvente utilizado no se solubilizan en etanol y las temperaturas alcanzadas deterioran la sustancia. Razón por la cual se

analizó el precipitado de la disolución de la muestra por ATR-FTIR encontrando que la lactosa estaba presente en el 7,25% de las muestras y el bicarbonato de sodio en el 3%.

Figura 16. Identificación de los tipos de cocaína en segunda derivada del espectro infrarrojo



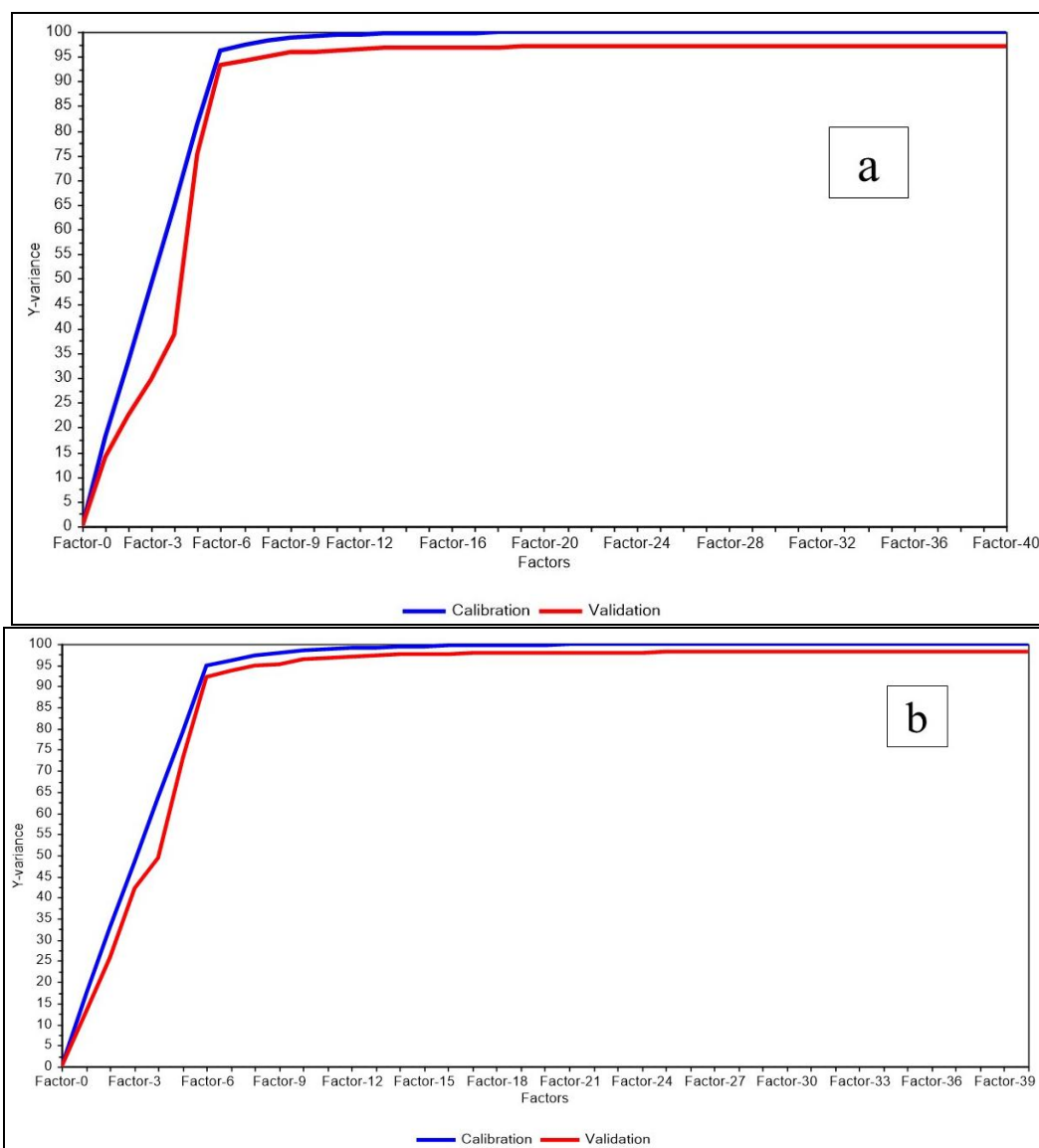
Los resultados de la identificación de sustancias mediante ATR-FTIR fueron comparados con los resultados de GC/MS. Particularmente, los dos tipos de cocaína se identificaron en el espectro infrarrojo incluso a concentraciones inferiores al 5%.

4.2 MODELO MATEMATICO POR REGRESION DE MINIMOS CUADRADOS PARCIALES (PLSR) PARA LA CUANTIFICACION DE ADULTERANTES Y DROGAS ILIICTAS POR LA TECNICA ART-FTIR

El modelo PLSR se obtuvo a partir de la mezcla de cocaína en sus dos formas con 6 diferentes tipos de adulterantes/diluyentes, utilizando 83 espectros para la calibración-validación de cocaína base y 94 espectros para la calibración-validación de cocaína clorhidrato. Las dos presentaciones de cocaína fueron analizadas por separado, y se determinó el modelo PLSR para cada uno. En el anexo A se presentan las diferentes concentraciones utilizadas para el desarrollo del modelo.

En la figura 17 se muestra la varianza explicada por el modelo PLSR para cocaína base, determinando el factor óptimo del modelo, el cual a partir del factor 8, presentó modelos representativos, aunque con el factor 30 no se encontraron diferencias significativas, tanto en el coeficiente de correlación de Pearson como en RMSEC y RMSECV.

Figura 17. Varianza explicada del modelo PLSR para cocaína base (a) y para cocaína clorhidrato (b)



Una vez definido el factor, se graficaron los modelos de calibración y validación de cada una de las sustancias de interés (Anexo 3), y en las figuras 18 - 21 se

muestra la curva de validación y calibración de la cocaína base y clorhidrato.

Figura 18. Curva de calibración del modelo PLSR para cocaína base

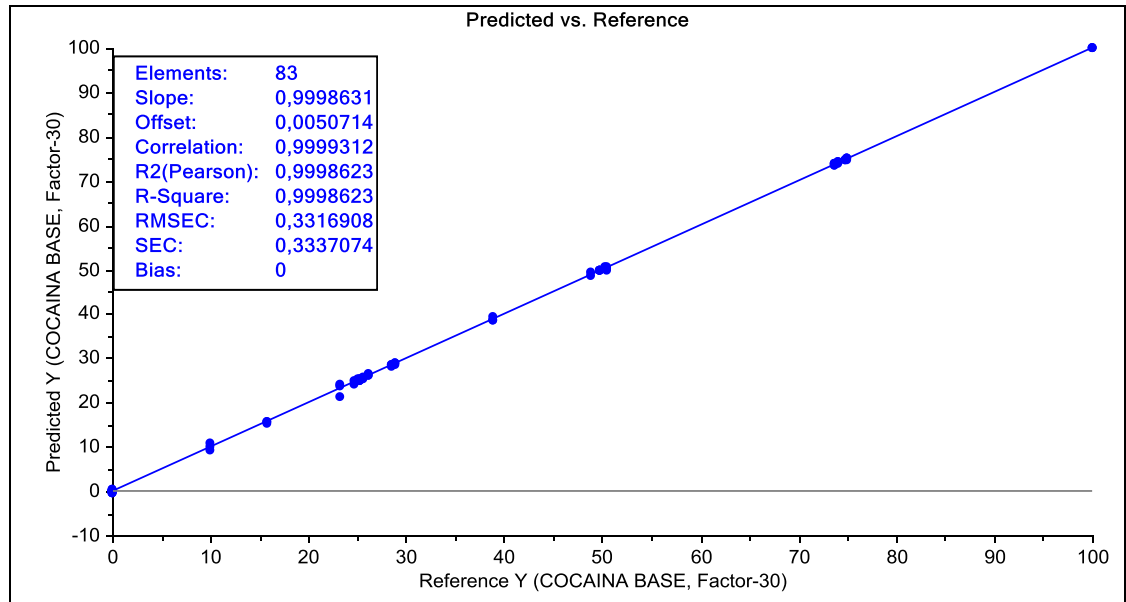


Figura 19. Curva de validación del modelo PLSR para cocaína base

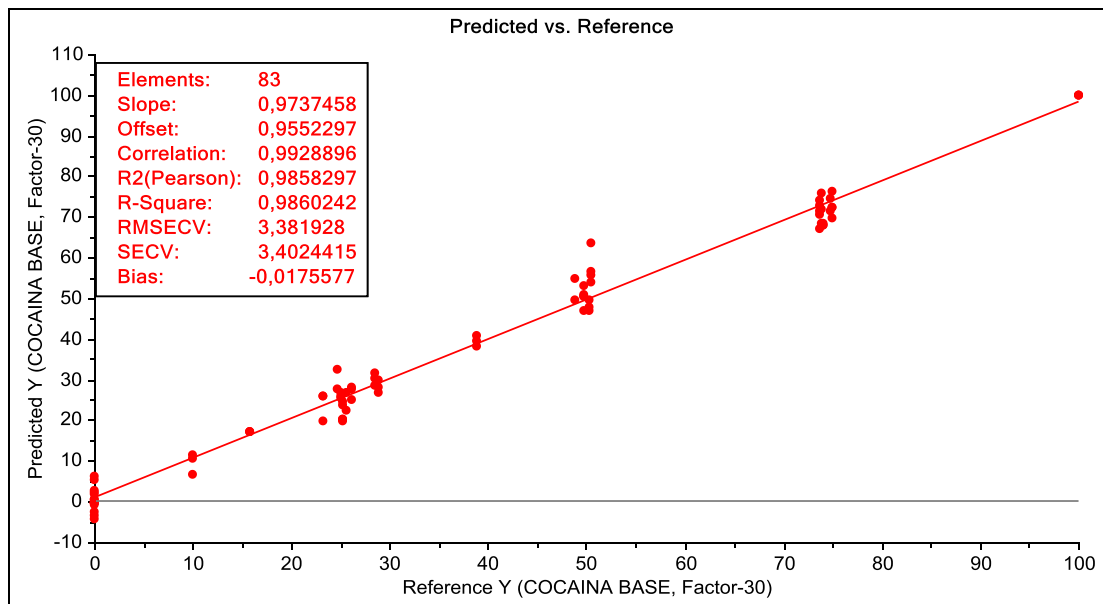


Figura 20. Curva de calibración del modelo PLSR para cocaína clorhidrato

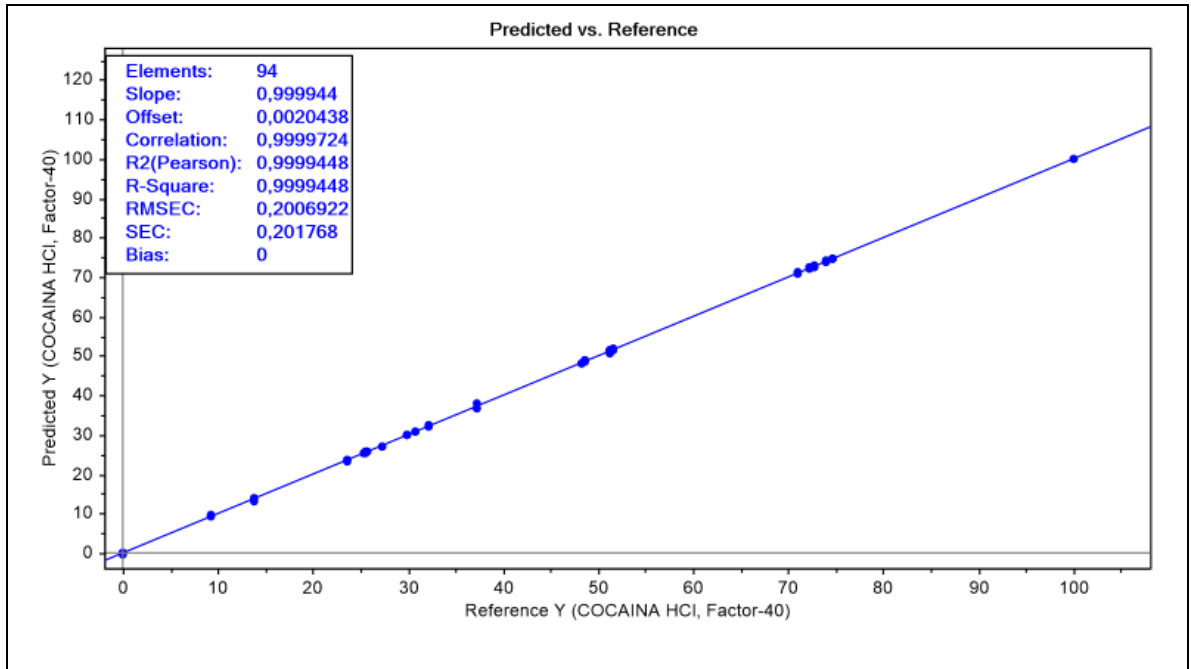
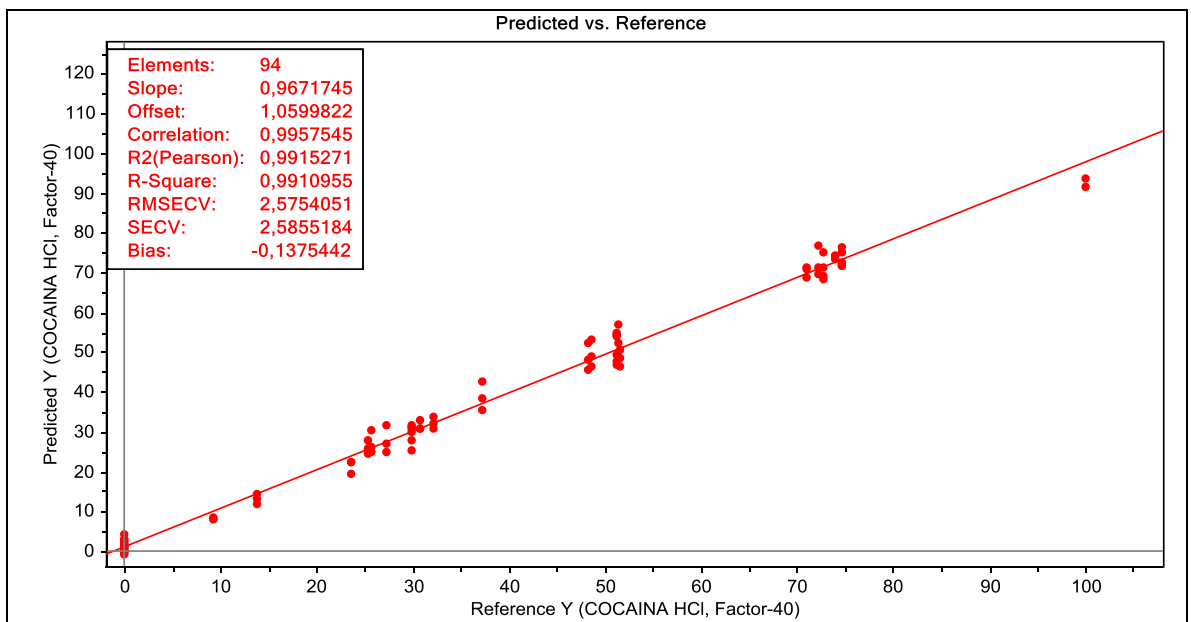


Figura 21. Curva de validación del modelo PLSR para cocaína clorhidrato



De las gráficas anteriores, se observa que los coeficientes de correlación para todos los modelos de calibración fueron mayores a 0,999 y mayor a 0,938 para la validación del modelo, lo cual indica que el modelo si determina la sustancia en estudio. Mientras que el Error medio cuadrático de calibración y validación (RMSEC, RMSECV siglas en inglés) se encontraron en el rango de 0,1716 - 0,3316 y 2,5754 - 5,9677 respectivamente. Es de aclarar, que entre más cercano a cero (0) el modelo representa mejor los datos. En la tabla 11 y tabla 12 se relacionan los valores coeficientes de calibración de los modelos PLSR.

Tabla 11. Criterios de calibración y validación de la mezcla de materiales de referencia con cocaína base

Sustancia	RMSEC	R ²	R	RMSECV	R ²	R
Fenacetina	0,2933	0,9998	0,9999	3,6279	0,9747	0,9872
Cafeína	0,3138	0,9998	0,9999	3,4316	0,9844	0,9921
Lidocaína	0,2413	0,9998	0,9999	2,2627	0,9925	0,9962
Levamisol	0,1806	0,9999	0,9999	3,9566	0,9759	0,9879
Cocaína Base	0,3316	0,9998	0,9999	3,3819	0,9858	0,9928
Lactosa	0,2569	0,9998	0,9999	3,6548	0,9841	0,9920
Bicarbonato de Sodio	0,2631	0,9998	0,9998	5,9677	0,9384	0,9687

Tabla 12. Criterios de calibración y validación de la mezcla de materiales de referencia con cocina clorhidrato

Sustancia	RMSEC	R ²	R	RMSECV	R ²	R
Fenacetina	0,2089	0,9999	0,9999	3,2505	0,9837	0,9918
Cafeína	0,1754	0,9999	0,9999	2,7625	0,9871	0,9935
Lidocaína	0,2073	0,9999	0,9999	2,8446	0,9863	0,9931
Levamisol	0,2290	0,9999	0,9999	4,1045	0,9753	0,9876
Cocaína Clorhidrato	0,2006	0,9999	0,9999	2,5754	0,9915	0,9957
Lactosa	0,1716	0,9999	0,9999	2,8815	0,9851	0,9925
Bicarbonato de Sodio	0,2019	0,9999	0,9999	4,3702	0,9739	0,9868

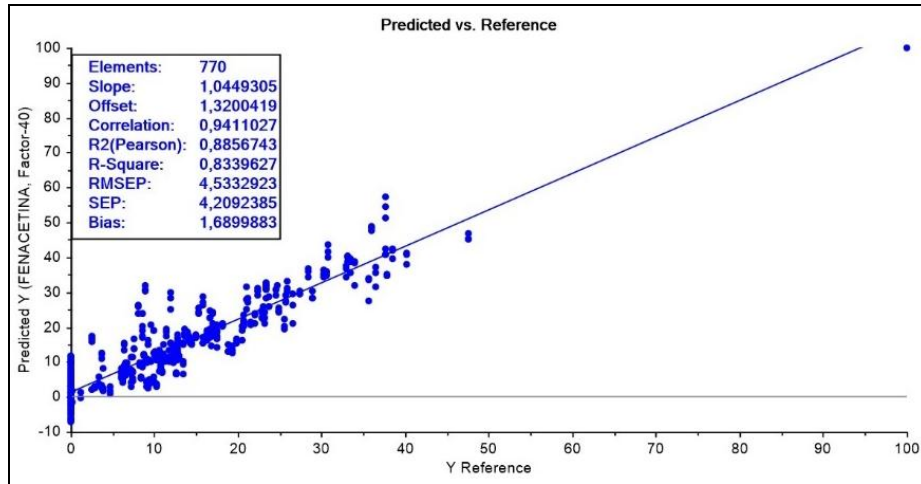
El criterio del modelo Nash-Sutcliffe (R) ratifica que la simulación del modelo predice adecuadamente la variable de concentración del analito en las muestras incautadas. Los valores R pueden considerarse adecuados para el modelo desarrollado, teniendo en cuenta la simplicidad en la toma de muestra y la facilidad de la técnica utilizada.

Con respecto a valores de RMSEC, Silva y colaboradores (2018) publicaron valores superiores a 1,9 después de excluir valores atípicos, el cual reportó valores de predicción aceptables [15]. Además, Grobério y colaboradores desarrollaron un modelo para la cuantificación de cocaína con valores RMSEC de 3,02 con un 95% de confianza [35]. Otros estudios realizados por Oliveira y colaboradores, los modelos de cuantificación basados en PLS mostraron una alta correlación ($R > 0,95$) y bajos errores (RMSECV entre 3,59 - 7,84) para la concentración de mezclas ternarias utilizando espectroscopía infrarroja [33]. Entre otras investigaciones, se evidencia correlaciones menores y errores superiores a los obtenidos en el presente estudio, indicando que el modelo obtenido es óptimo para la identificación y cuantificación de cocaína y adulterantes.

4.3 VALIDACION DEL MODELO MATEMATICO DEFINIDO POR PLSR CON LAS MUESTRAS DE COCAINA INCAUTADAS EN LA CIUDAD DE CUCUTA EN EL PERIODO JULIO DE 2017 A JUNIO 2018

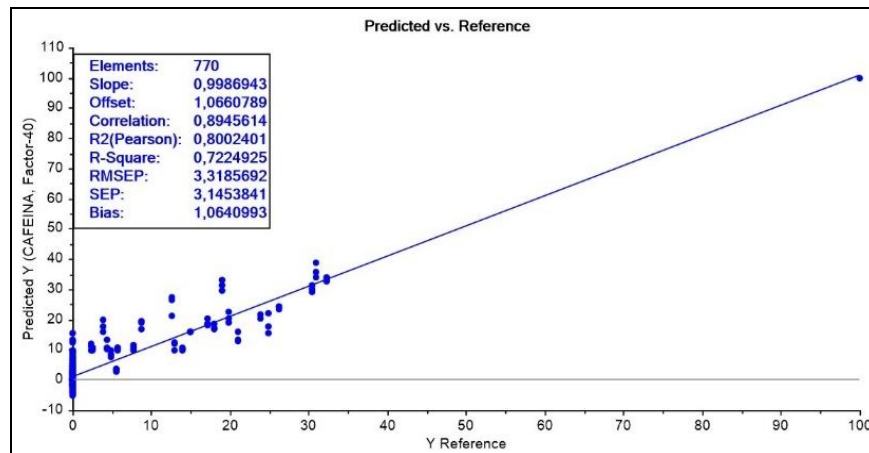
La validación del modelo obtenido para comprobar la presencia de la sustancia de interés objeto de este estudio y su cuantificación, utilizando el método ATR-FTIR y quimiometría, requirió normalización y segunda derivada del espectro en el rango de $4000-600 \text{ cm}^{-1}$ en las muestras incautadas, se observan en las figuras 22 - 28. Antes de la aplicación de este modelo es importante confirmar la presencia de la sustancia a cuantificar. Además, se pueden presentar interferencias o incidencias en el modelo, cuando las muestras incautadas no tienen una matriz fija, debido a que existe variación en el tipo de cocaína, en el número y concentración de adulterantes/diluyentes. Este modelo se debe actualizar cada vez que exista un patrón de adulteración diferente.

Figura 22. Predicción para la cuantificación de fenacetina al identificarse en presencia de cocaína base



El modelo obtenido para la cuantificación de fenacetina presentó un coeficiente de correlación de Pearson (R^2) igual a 0,885 y un RMSEP 4,533 indicando que óptimo para la predicción de la concentración de fenacetina en presencia de cocaína base.

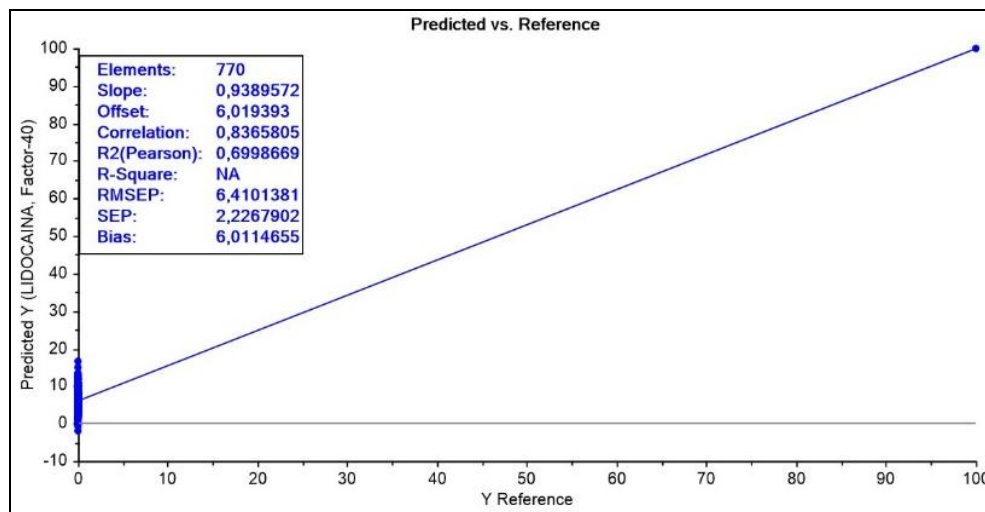
Figura 23. Predicción para la cuantificación de cafeína al identificarse en presencia de cocaína base



Para la cuantificación de cafeína el modelo desarrollado presento un coeficiente de Pearson de (R^2) = 0,800 y un RMSEP 3,318, indicando que óptimo para la

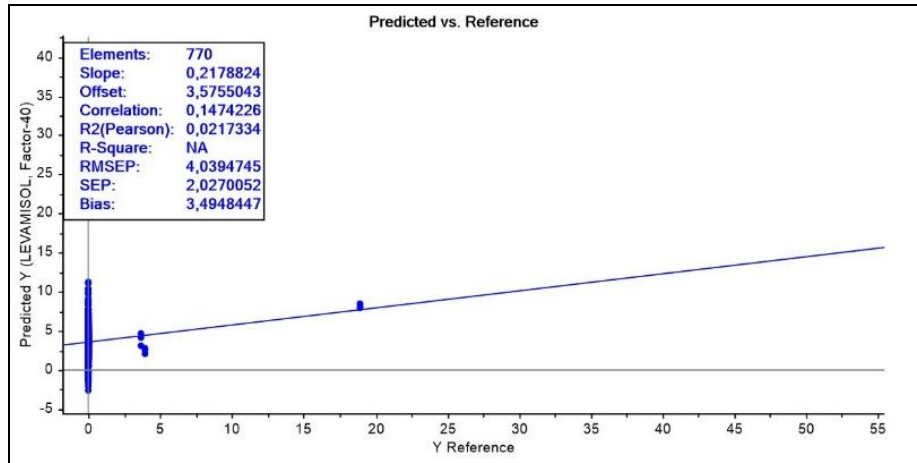
predicción de la concentración de cafeína en presencia de cocaína base.

Figura 24. Predicción para la cuantificación de lidocaína al identificarse en presencia de cocaína base



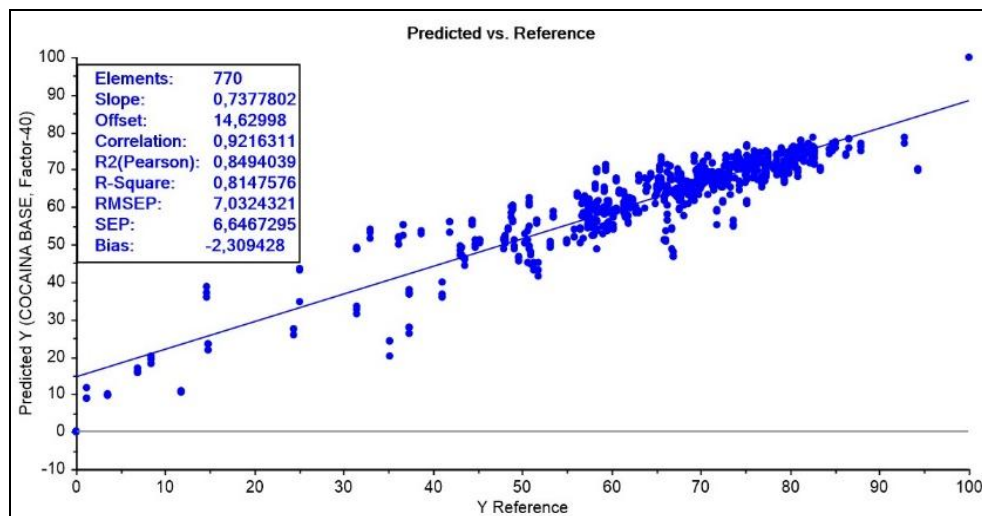
Para la cuantificación de lidocaína el modelo desarrollado presentó un coeficiente de Pearson de (R^2) = 0,6998 y un RMSEP 6,410, indicando que es moderado para la predicción de la concentración de lidocaína en presencia de cocaína base. Sin embargo, en la etapa de identificación de lidocaína en las muestras incautadas, no presentó concordancia entre el espectro del material de referencia y las muestras que identificaron lidocaína por la técnica de GC/MS, esto debido que en mercado podemos encontrar lidocaína y lidocaína clorhidrato con estructuras químicas ligeramente diferentes, con diferencias en el espectro infrarrojo. Igualmente sucede con el espectro infrarrojo de la lidocaína clorhidrato dependiendo de la ubicación espacial del cloro, lo que demuestra la falta de predicción de la lidocaína en los modelos desarrollados [61][62].

Figura 25. Predicción para la cuantificación de levamisol al identificarse en presencia de cocaína base



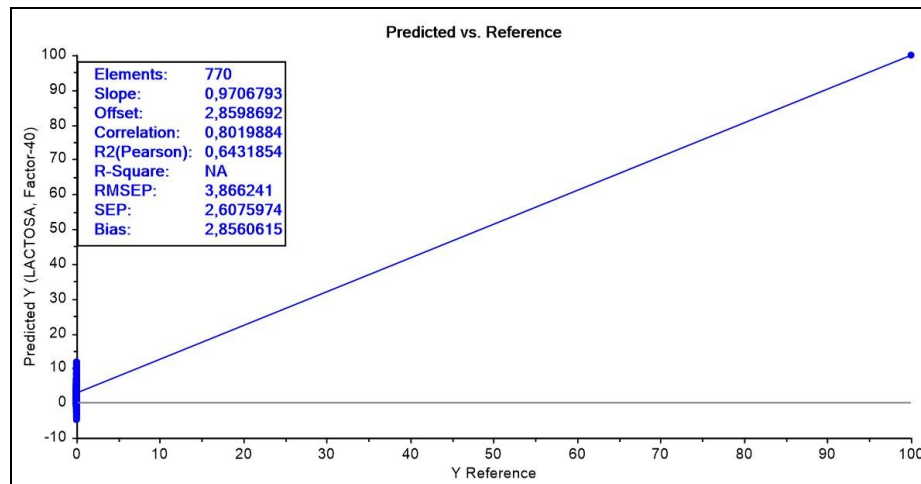
Para la cuantificación de levamisol el modelo desarrollado presenta un coeficiente de Pearson de $(R^2) = 0,021$ y un RMSEP 4,039, indicando que el modelo predictivo no explica la relación de la cuantificación de levamisol en presencia de cocaína base, debido a que la cocaína base se caracteriza por el bajo uso de levamisol como adulterante y al no contar con un número significativo de muestras. Sin embargo, se observa que predice en las pocas muestras que lo contienen.

Figura 26. Predicción para la cuantificación de cocaína base



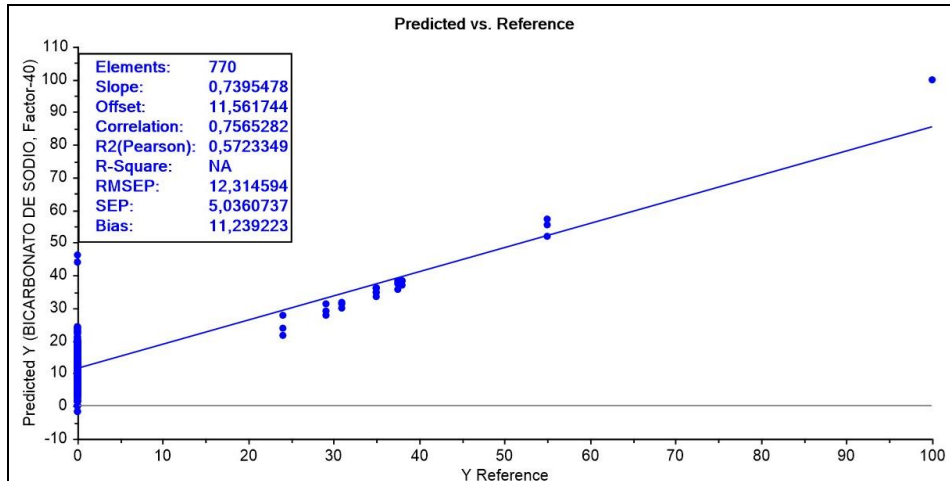
Para la cuantificación de cocaína base el modelo desarrollado presentó un coeficiente de Pearson de $(R^2) = 0,849$ y un RMSEP 7,032, indicando que óptimo para la predicción de la concentración de cocaína base.

Figura 27. Predicción para la cuantificación de lactosa al identificarse en presencia de cocaína base



Para la cuantificación de lactosa el modelo desarrollado presentó un coeficiente de Pearson de $(R^2) = 0,643$ y un RMSEP 3,866. Como la lactosa, no es un adulterante de uso frecuente en la cocaína base, entonces la validación del modelo es moderada.

Figura 28. Predicción para la cuantificación de bicarbonato de sodio al identificarse en presencia de cocaína base



Se obtuvo un coeficiente de Pearson de $(R^2) = 0,572$ y un RMSEP de 12,314 para la cuantificación de bicarbonato de sodio, el cual representa que el modelo es moderadamente adecuado para la predicción de la cantidad de bicarbonato de sodio en muestras incautadas.

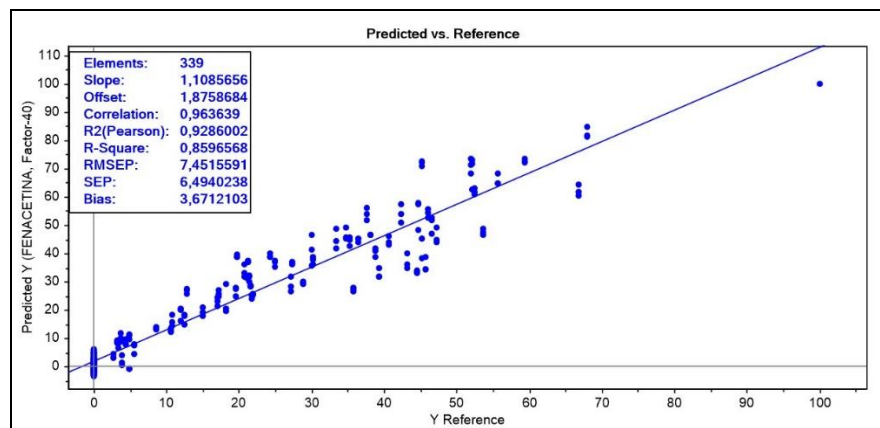
Tabla 13. Variables de mérito para la predicción del modelo PLSR en las mezclas con cocaína base

Material de Referencia	Ecuación	R ²	R	RMSEP
Fenacetina	Y=1,0441x+1,32	0,8856	0,9411	4,5332
Cafeína	Y=0,9986x+1,06	0,8002	0,8945	3,3185
Lidocaína	Y=0,9389x+6,01	0,6998	0,8365	6,4101
Levamisol	Y=0,2178x+3,57	0,0217	0,1474	4,0394
Cocaína base	Y=0,7377x+14,6	0,8494	0,9216	7,0324
Lactosa	Y=0,9706x+2,85	0,6431	0,8019	3,8662
Bicarbonato de sodio	Y=0,7395x+11,5	0,5723	0,7565	12,314

En la cuantificación de lidocaína y lactosa no se predijeron correctamente, debido a que dichas sustancias no están presentes en las muestras de estudio. Por otra parte, el levamisol (presente en 4 muestras) y bicarbonato (presente en 9

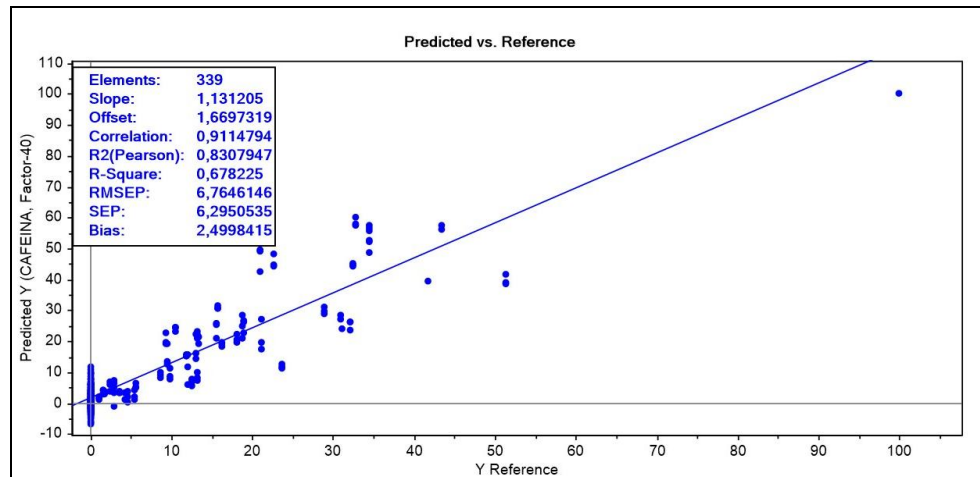
muestras) tampoco se predice correctamente, esto se debe a posibles afectaciones en la molécula por los manejos en el almacenamiento y transporte durante la comercialización. Igualmente, se observa una predicción cuantitativa inclusive en muestras que no los contienen, por tal motivo el modelo debe ser filtrado con la verificación cualitativa de longitud de onda en segunda derivada. Para el caso de las muestras que contienen cocaína clorhidrato, se obtuvo la siguiente predicción de las sustancias de interés (Figura 29-35).

Figura 29. Predicción para la cuantificación de fenacetina al identificarse en presencia de cocaína clorhidrato



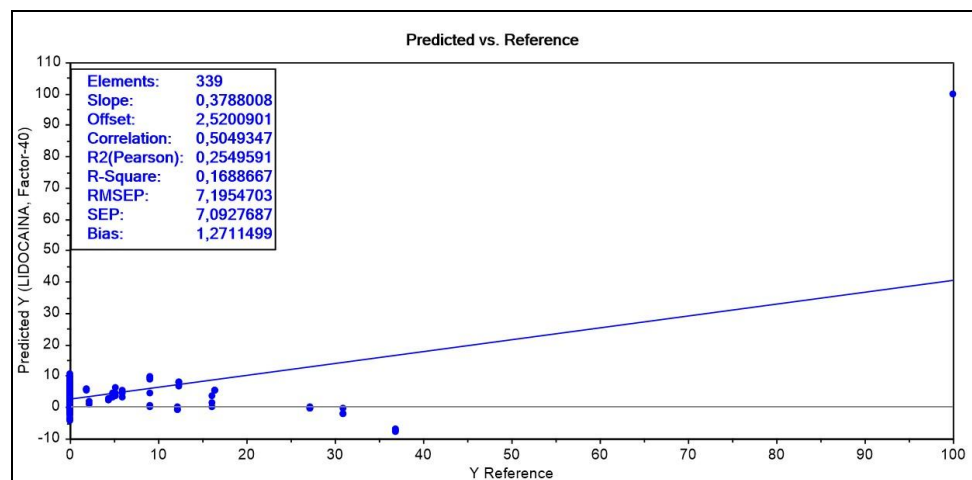
En la figura 30, se observa la predicción para la cuantificación de fenacetina en mezcla con cocaína clorhidrato presentando el Coeficiente de Pearson de $(R^2) = 0,928$ y un RMSEP 7,451, con un margen de error bajo.

Figura 30. Predicción para la cuantificación de cafeína al identificarse en presencia de cocaína clorhidrato



Los criterios de validación del modelo como R^2 y RMSEP fueron de 0,830 y 6,767 respectivamente, para la cuantificación de cafeína en mezcla con cocaína clorhidrato.

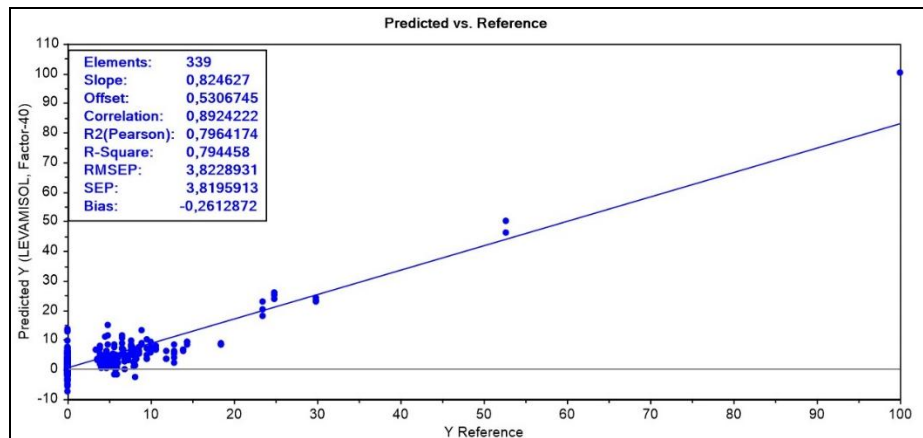
Figura 31. Predicción para la cuantificación de lidocaína al identificarse en presencia de Cocaína clorhidrato



La predicción de la cuantificación de lidocaína en presencia de cocaína clorhidrato no fue tan precisa ($R^2 = 0,254$ y $RMSEP = 7,195$), la cual se ve afectada porque

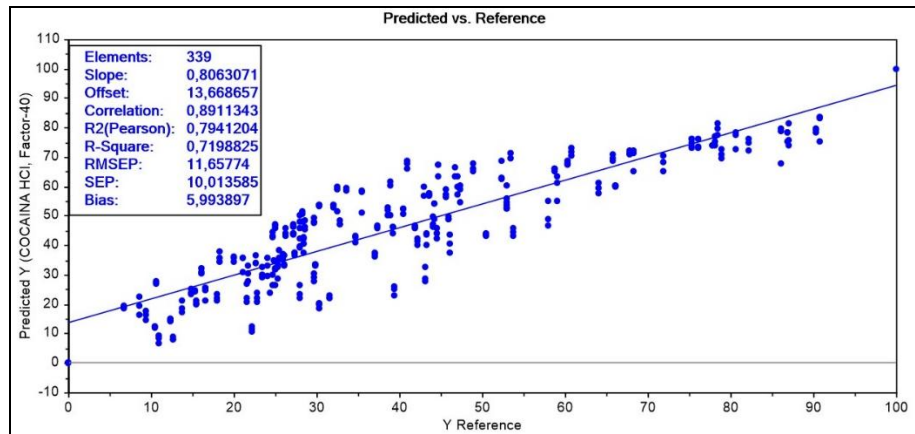
sustancias no presentes en las muestras de calibración. En otras investigaciones se encontró que las muestras donde no coinciden los porcentajes de las sustancias objeto de estudio, estas corresponden a adulteraciones superiores al 80%. Es decir, las altas concentraciones de adulterantes dificultan la predicción. Por otra parte pueden producirse cambios en los espectros FTIR debido a los procesos de descomposición de las sustancias de interés en muestras reales, ya que se desconoce el tipo de almacenamiento y transporte dado a las muestras [15]. El trabajo realizado por Oliveira y colaboradores reportó errores significativos en la predicción de carbonato de sodio y lidocaína, atribuible a las características físicas de las sustancias, tamaño de partícula y el porcentaje en que se encuentra [33].

Figura 32. Predicción para la cuantificación de levamisol al identificarse en presencia de cocaína clorhidrato



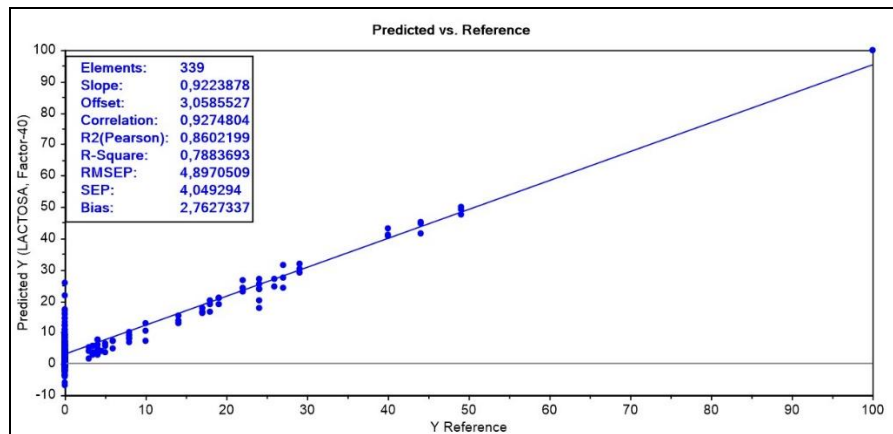
Para la cuantificación de levamisol en mezcla con cocaína clorhidrato el modelo desarrollado presentó un coeficiente de correlación de Pearson de $(R^2)=0,796$ y un RMSEP 3,822.

Figura 33. Predicción para la cuantificación de cocaína clorhidrato



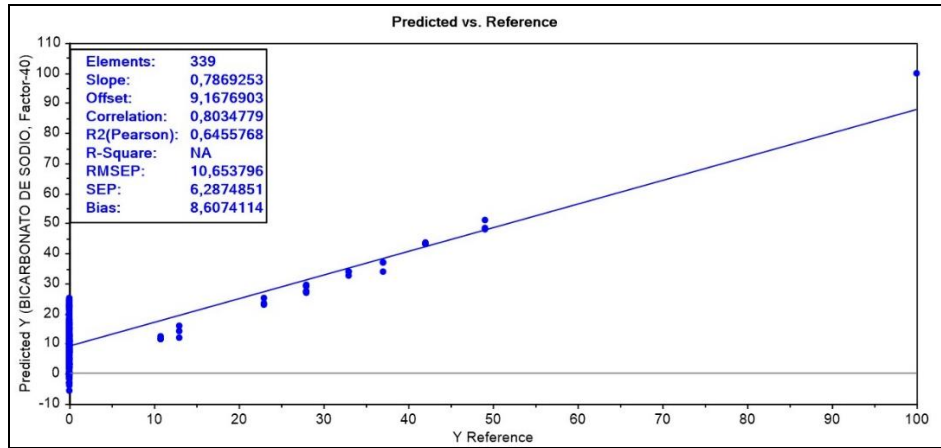
Para la cuantificación de cocaína clorhidrato el modelo desarrollado presentó un coeficiente de Pearson de $(R^2) = 0,794$ y un RMSEP 11,657.

Figura 34. Predicción para la cuantificación de lactosa al identificarse en presencia de Cocaína clorhidrato



Con respecto a la predicción de cantidad de lactosa en mezcla con cocaína clorhidrato el modelo es óptimo, de acuerdo con el criterio de validación obtenidos ($R^2 = 0,860$ y RMSEP 4,897).

Figura 35. Predicción para la cuantificación de bicarbonato de sodio al identificarse en presencia de cocaína clorhidrato



Los criterios de validación ($R^2=0,645$ y RMSEP 10,653) permiten establecer que el modelo es moderado al predecir la cuantificación de bicarbonato de sodio en mezcla con cocaína clorhidrato.

Tabla 14. Variables de mérito para la predicción del modelo PLSR en las mezclas con cocaína clorhidrato

Sustancia de Interés	Ecuación	R^2	R	RMSEP
Fenacetina	$Y=1,1085X+1,87$	0,9286	0,9636	7,4515
Cafeína	$Y=1,1312X+1,66$	0,8307	0,9114	6,7646
Lidocaína	$Y=0,3788X+2,52$	0,2549	0,5049	7,1954
Levamisol	$Y=0,8246X+0,53$	0,7964	0,8924	3,8228
Cocaína clorhidrato	$Y=0,8063X+13,6$	0,7941	0,8911	11,657
Lactosa	$Y=0,9223X+3,05$	0,8602	0,9274	4,8970
Bicarbonato de sodio	$Y=0,7869X+9,16$	0,6455	0,8034	10,653

En general, los valores de predicción se pueden ver afectados por la homogenización y el tamaño de partícula ya que incide directamente en la absorción de la luz infrarroja.

Los resultados encontrados en la presente investigación se corroboran con lo encontrado por Groberio y otros, quienes cuantificaron la cocaína clorhidrato utilizando PLSR, obteniendo un RMSEC de 2,89 y RMSEP entre 2,47 por reflectancia, el cual fue un modelo considerado aceptable [63]. Por otra parte, en los modelos desarrollados con diferentes adulterantes tales como fenacetina, benzocaína, aminopirina, lidocaína, cafeína y levamisol reportaron un RMSEC entre 0,39 a 2,28 y un RMSEP entre 0,23 a 1,66 y para el caso particular de la cocaína RMSEC de 3,02 y RMSEP 2,79 [35]. De igual manera, Materazzi y colaboradores estudiaron diferentes regresiones siendo la de mejor resultados PLSR, reportaron RMSEP cercanos a cero (0,18 a 1,74), resaltando que en dicho estudio no se incluyó lactosa ni bicarbonato de sodio y se trabajó máximo mezcla de tres materiales de referencia [12].

Uno de los aportes de esta investigación, es la aplicación del modelo desarrollado a los espectros infrarrojos de las 40 muestras tomadas al azar, medidos en el laboratorio de Biocalorimetría de la Universidad de Pamplona, el cual cuenta con un equipo ATR-FTIR Shimadzu IR Prestige-21, encontrando resultados semejantes al aplicar los modelos desarrollados para la identificación y cuantificación de las sustancias (Figuras 36 a 39).

Figura 36. Espectro de la muestra 13, tomado en el ATR-FTIR de la Universidad de Pamplona

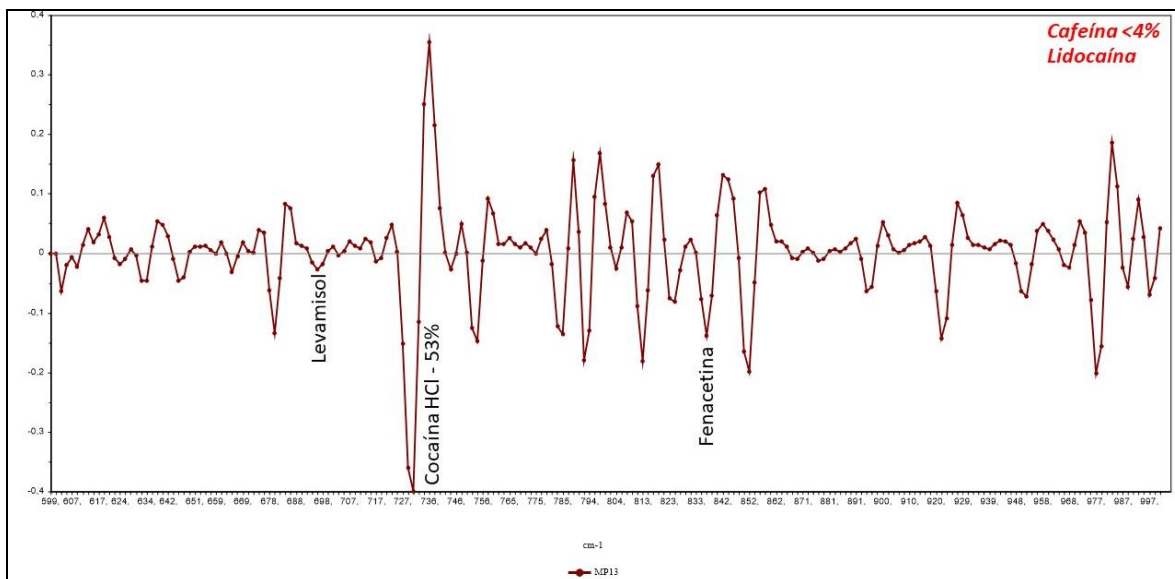


Figura 37. Espectro de la muestra 5, tomado en el ATR-FTIR de la Universidad de Pamplona

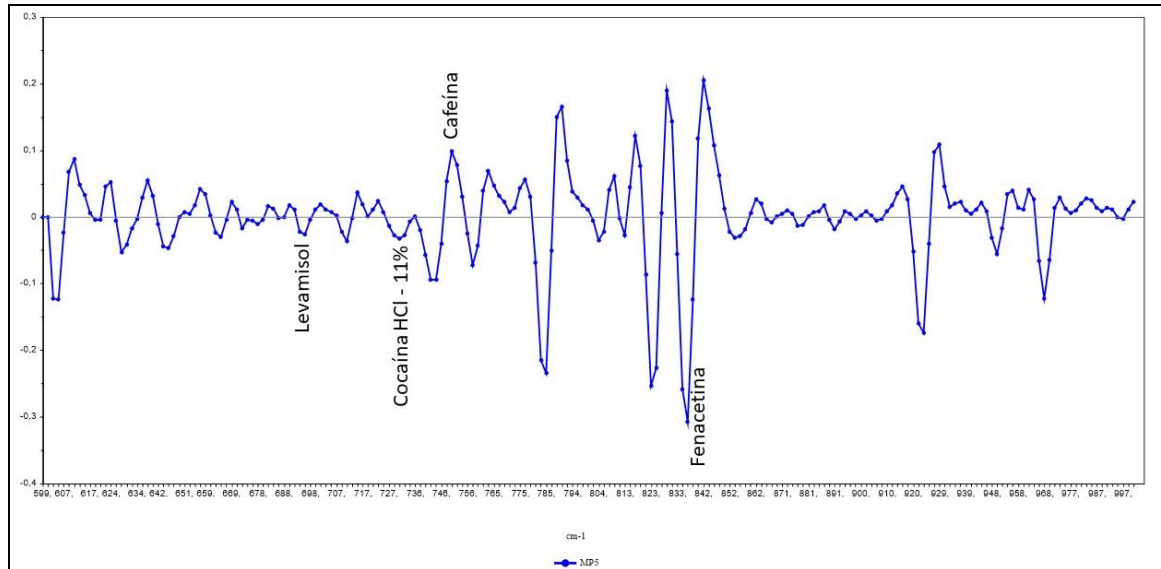


Figura 38. Espectro de la muestra 239, tomado en el ATR-FTIR de la Universidad de Pamplona

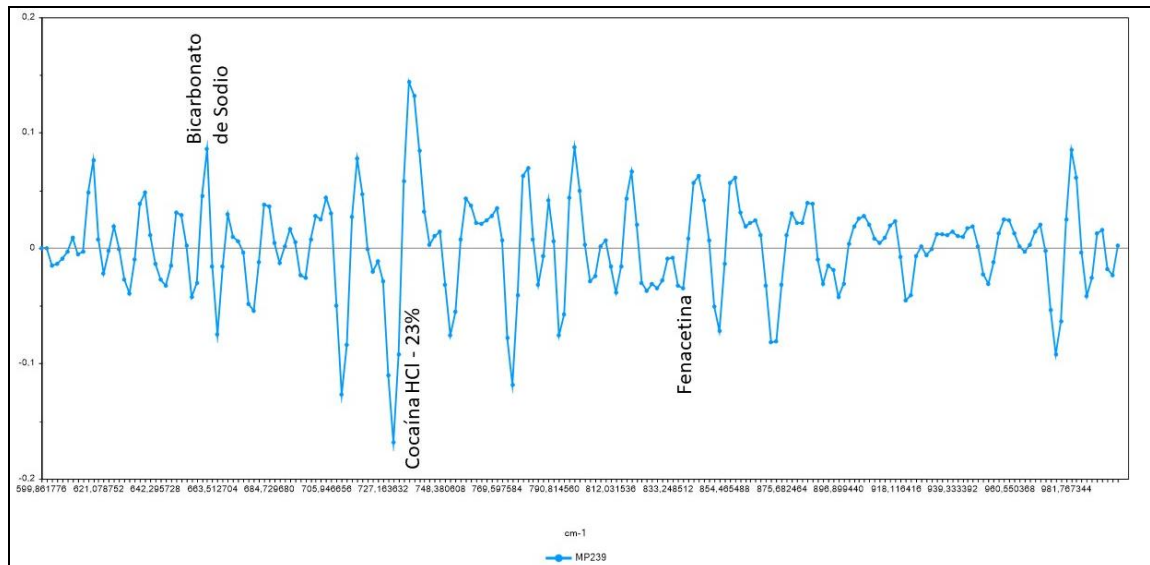
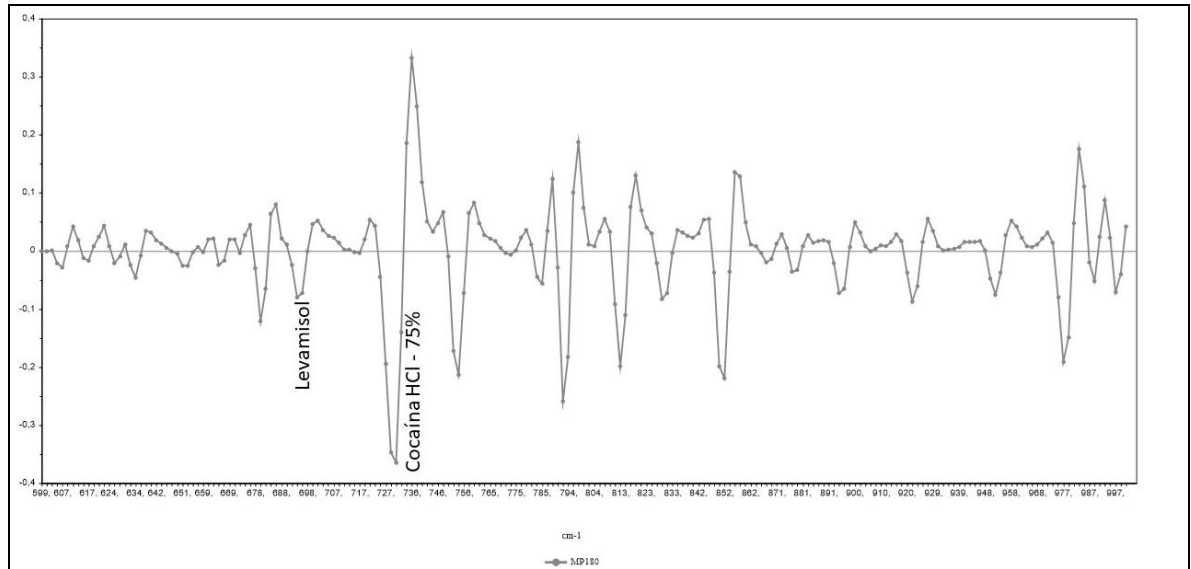


Figura 39. Espectro de la muestra 180, tomado en el ATR-FTIR de la Universidad de Pamplona



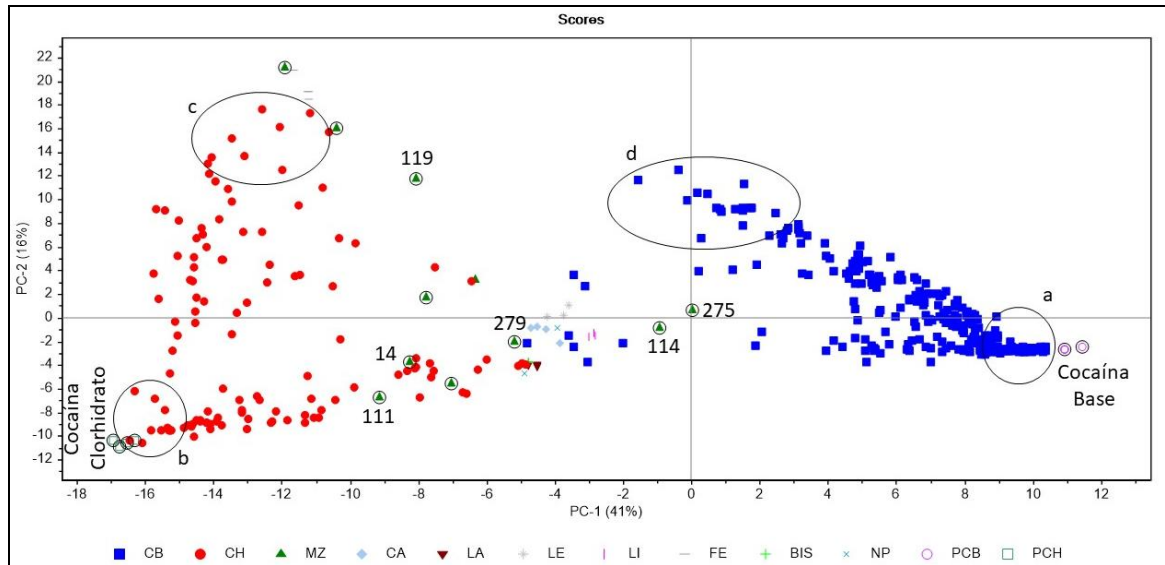
Con lo anterior se concluye que independiente del equipo instrumental utilizado para tomar el espectro infrarrojo, se identificaron las sustancias de interés en el presente estudio. En la cuantificación se obtuvo resultados semejantes a los obtenidos en el laboratorio de la fiscalía. Para el caso de la lactosa y el bicarbonato de sodio, primero se debe verificar la presencia de dicha sustancia mediante la búsqueda del número de onda característica y luego si proceder a cuantificar.

4.4 EVALUACION DE LA CORRELACION ENTRE EL SITIO DE INCAUTACION, ADULTERANTES/DILUYENTES Y EL PORCENTAJE DE PUREZA DE COCAINA CALCULADO POR ATR-FTIR EN LAS MUESTRAS INCAUTADAS EN LA CIUDAD DE CUCUTA DURANTE EL PERIODO JULIO DE 2017 A JUNIO DE 2018, MEDIANTE ANALISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (PCA)

Las muestras incautadas se analizaron por PCA, con diez (10) componentes que explica el 90% de los datos, utilizando espectros normalizados (SVN)/segunda derivada y la región de identificación entre 600 cm⁻¹ y 1000 cm⁻¹ discriminando los dos tipos de cocaína. La figura 40, muestra la posición de material de referencia de la cocaína base y cocaína clorhidrato, y en el CP1xCP2 discriminando entre la presencia de cocaína clorhidrato (color rojo) y cocaína base (color azul). Las muestras ubicadas cerca al material de referencia contienen mayor porcentaje de

cocaína.

Figura 40. Análisis de componentes principales discriminando por tipo de sustancias



En la figura 40, se presenta la agrupación de las muestras (círculo a, b, c, d) de acuerdo a la comuna donde fue incautada la sustancia y al porcentaje de cocaína (Tabla 15-16). De la tabla 15, se encontró relación entre la comuna 1 y el porcentaje de cocaína base, ubicando en el círculo (a) (Figura 40), la cual varía entre el 80% y 85%. Referente a las incautaciones de clorhidrato no existe un patrón de adulteración para los casos de porcentajes de cocaína altos, ya que no se encuentra relación entre las comunas, esto debido a la matriz variable de las muestras. En el modelo desarrollado no se incluyó un número de adulterantes/diluyentes no identificados por los métodos FTIR y GC/MS. Al variar el número de adulterantes/diluyentes sin identificar no permite una clasificación fácil en los modelos estadísticos.

Tabla 15. Caracterización de las muestras correspondientes a las áreas a-b del análisis de componentes principales por tipo de sustancia

a			b		
M	Cocaína base	CMN	M	Cocaína clorhidrato	CMN
87	81%	EZ	256	73%	6
107	90%	1	389	70%	10
83	92%	8	208	67%	4
102	80%	1	71	72%	2
132	82%	2	46	77%	ZR
392	88%	1	323	80%	6
65	82%	1	120	78%	VR
391	85%	VR	336	78%	ZR
277	82%	1	334	76%	6
187	81%	1	208	67%	4
173	85%	1	328	80%	LP
244	70%	3	180	67%	2
245	86%	VR	256	73%	6

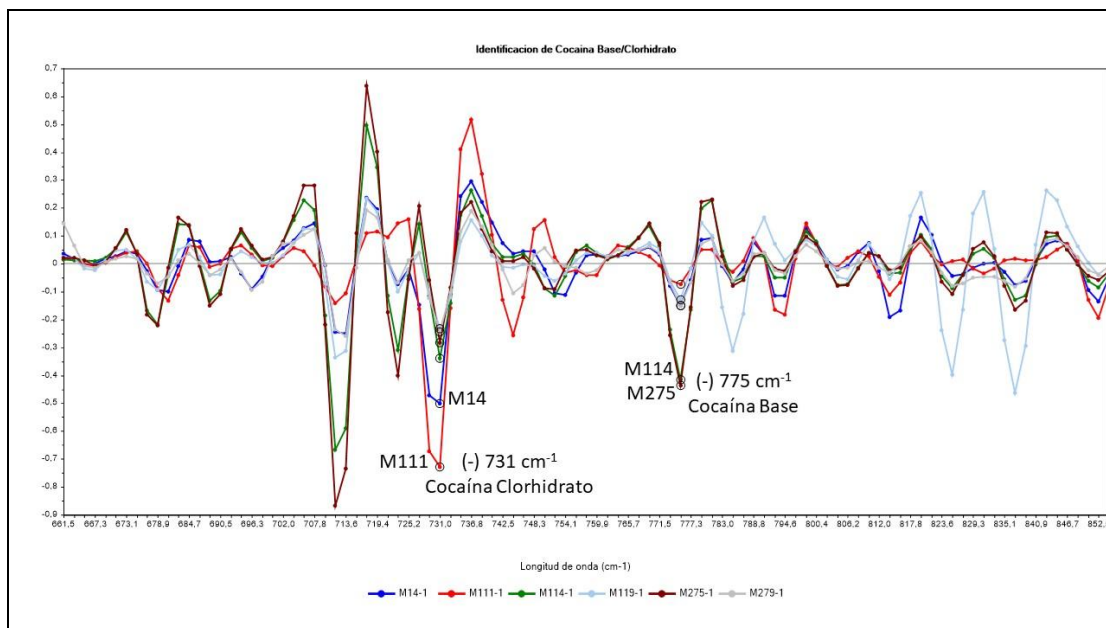
M: muestra EZ: El Zulia LP: Los Patios CMN: Comuna VR: Villa del Rosario

Los triángulos señalados en la figura 40 corresponden a muestras que tienen mezcla de cocaína base y cocaína clorhidrato, y al estudiar el espectro se puede inferir cuál de las dos sustancias está en mayor concentración. Como ejemplo, se presentan los espectros infrarrojos de las muestras M275 y M114 con mayor porcentaje de cocaína base y las muestras M14 y M111 con mayor porcentaje de cocaína clorhidrato (Figura 41).

Tabla 16. Caracterización de las muestras correspondientes a las áreas c-d del análisis de componentes principales por tipo de sustancia

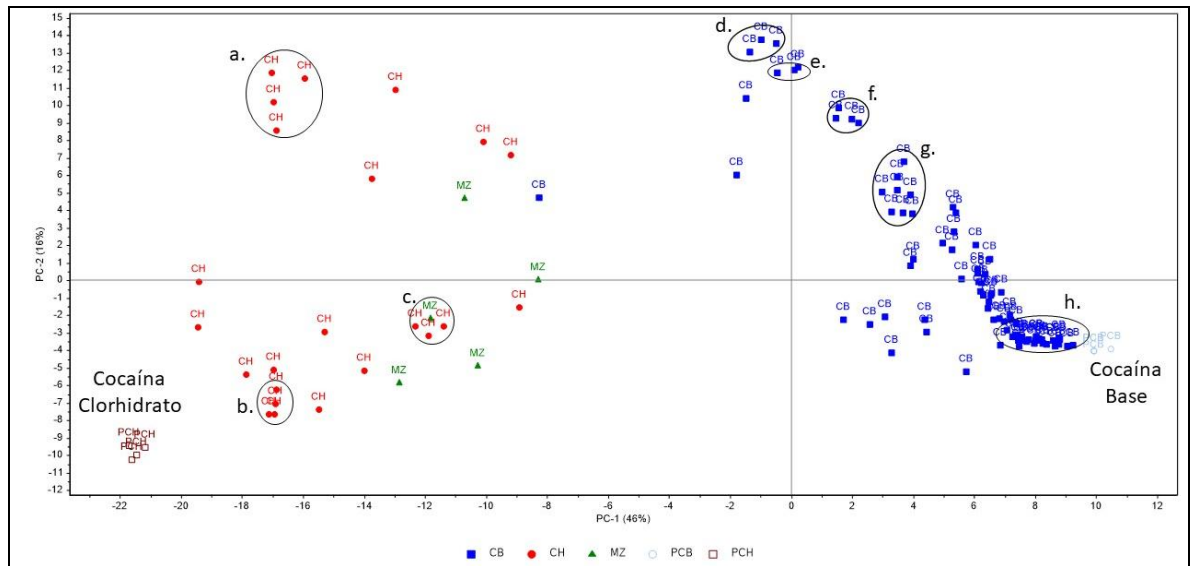
c			d		
M	Cocaína clorhidrato	CMN	M	Cocaína base	CMN
303	0%	10	312	51%	9
3	11%	LP	217	51%	1
5	9%	LP	210	43%	1
164	9%	VR	322	43%	1
24	19%	7	373	50%	8
224	24%	6	121	50%	4
50	28%	6	330	43%	10
103	13%	VR	270	60%	1
61	11%	4	158	49%	1
157	20%	ZR	75	48%	1
52	26%	6	43	50%	5
254	27%	8	184	45%	6
169	19%	5	329	53%	10
M: muestra EZ: El Zulia LP: Los Patios CMN: Comuna VR: Villa del Rosario					

Figura 41. Identificación de cocaína clorhidrato y cocaína base



La comuna 1 ilustrada en la figura 42 (círculo a), la muestra 293 y 298 se relacionan al provenir del mismo lugar y en fechas semejantes, al igual que contienen un porcentaje de adulteración con fenacetina. En conjunto se caracterizan por tener el mismo número de adulterantes lo que infiere un mismo proveedor.

Figura 42. Análisis de componentes principales comuna 1



En la tabla 17, se da a conocer las sustancias presentes, porcentaje y sitio de incautación de las muestras relacionadas en el círculo (a) de la figura 42, en donde se encuentra que el adulterante utilizado es la fenacetina, y para los meses de abril-mayo contienen un porcentaje de fenacetina semejante.

Tabla 17. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 42

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
110	CC17%-FE36%	Llano	Febrero/2018
196	CC24%-FE27%	La Playa	Agosto/2017
293	CC39%-FE41%	Callejón	Abril/2018
298	CC25%-FE43%	Callejón	Mayo/2018

Las muestras relacionadas en la tabla 18, existe semejanza con el sitio de incautación y analogía en los porcentajes de cocaína y la presencia de lactosa como adulterante.

Tabla 18. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 42

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
92	CC 14%	Llano	Agosto/2017
97	CC 29%-Lactosa	Llano	Diciembre/2017
269	CC 27%-Lactosa	Llano	Enero/2018

Las muestras que se presentan en la tabla 19 están relacionadas con el sitio de incautación y la presencia de bicarbonato como adulterante. Es de anotar que los porcentajes de cocaína varían, y se asemejan en cantidad de adulterantes presentes.

Tabla 19. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 42

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
14	CC35%-FE4%-CAF1%-LE5%-bicarbonato de sodio	Llano	Agosto/2017
179	CC27%-CAF32%-LE7%-bicarbonato de sodio	Llano	Enero/2018
38	CC13%-CAF43%- bicarbonato de sodio	Llano	Junio/2018
239	CC23%-bicarbonato de sodio	Llano	Marzo/2018

Como se observa en la tabla 20, existe una relacionan con el porcentaje de cocaína base y la fenacetina, es decir, hay similitud en la preparación de dichas sustancias. Por otra parte, al revisar las siguientes relaciones, se evidencia relación del porcentaje de cocaína y fenacetina se observa en la Tabla 21, de la cual se establece la presencia de un solo adulterante en porcentajes semejantes al igual que el contenido de cocaína base.

Tabla 20. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) y (e) de la figura 42

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
322	CB43%-F38%	Centro	Enero/2018
210	CB43%-F40%	La Sexta	Abril/2018
217	CB51%-F30%	Centro	Diciembre/2017
270	CB59%-F12%	Páramo	Octubre/2017
75	CB48%-F33%	Sevilla	Septiembre/2017
158	CB49%-F28%	Centro	Abril/2018

Tabla 21. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (f) de la figura 42

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
122	CB56%-FE23%	Llano	Octubre/2017
129	CB50%-FE33%	Centro	Abril/2018
358	CB59%-FE23%	Riviera	Mayo/2018
290	CB58%-FE25%	Llano	Abril/2019

Al mismo tiempo, las muestras señaladas en la tabla 22, indican una semejanza entre los porcentajes y la presencia de fenacetina, al igual que subdividir por meses de año, en decir que dicha preparación se realizó en diferentes fechas.

La figura 42 expresa relación de muestras encerradas en el círculo h, donde la mayoría corresponden al barrio callejón, que contienen un elevado porcentaje de cocaína base, y contiene adulterantes o residuos que no se identificaron en este trabajo (Tabla 23).

Tabla 22. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (g) de la figura 42

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
289	CB61%-FE22	Latino	Mayo/2018
36	CB62%-FE18	Callejón	Junio/2018
259	CB66%-FE16	Callejón	Abril/2018
278	CB58%-FE18	Páramo	Octubre/2017
266	CB59%-FE16	Latino	Abril/2018
287	CB63%-FE13	Latino	Mayo/2018
84	CB59%-FE11	Centro	Febrero/2018
33	CB53%-FE12-CA7%	Centro	Septiembre/2017

Tabla 23. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (h) de la figura 42

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
160	CB86%	Latino	Agosto/2017
199	CB84%	Callejón	Agosto/2017
276	CB80%	Callejón	Enero/2018
166	CB73%	Páramo	Octubre/2017
188	CB64%	Centro	Marzo/2018
189	CB66%	Centro	Marzo/2018
115	CB82%	Latino	Agosto/2017
152	CB72%	Páramo	Enero/2018
292	CB80%	Callejas	Mayo/2018
274	CB80%	Centro	Abril/2018
364	CB83%	Callejón	Mayo/2018
22	CB80%	Callejón	Junio/2018

De las evidencias anteriores se puede inferir que las muestras tienen relación al comparar los porcentajes de cocaína y fenacetina, indicando que los barrios de la comuna 1 tienen muestras de cocaína base y cocaína clorhidrato de un mismo origen o preparación, al igual se identificó una conexión entre la proximidad de fechas de incautación.

La afirmación anterior llevó a analizar las muestras incautadas en la comuna 2. Se encontró dos agrupaciones de muestras muy cercanas a los materiales de referencia, como se observa en la figura 43. Las muestras cercanas al material de referencia de cocaína clorhidrato contienen el mismo adulterante en porcentajes cercanos, siendo adulterados únicamente con fenacetina (Tabla 24). Por su parte, las muestras cercanas al material de referencia de cocaína base, no se identificó adulterante diferentes a los señalados en la presente investigación y se encontró que el porcentaje de cocaína base era semejante, lo que infiere una misma procedencia (Tabla 25).

Figura 43. Análisis de componentes principales para comuna 2

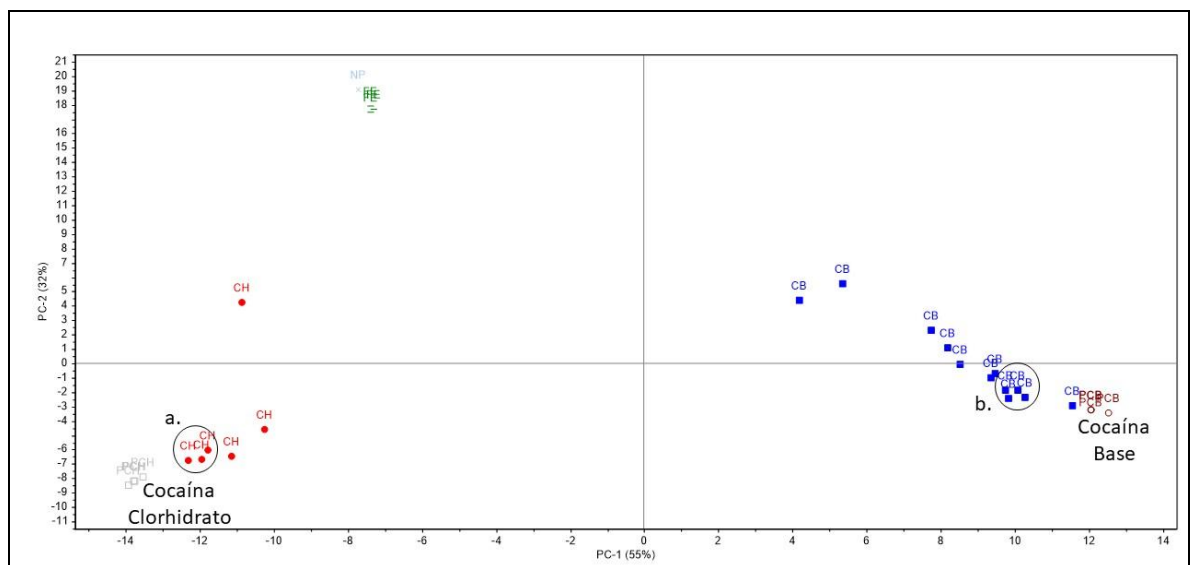


Tabla 24. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 43

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
272	CC69%-LE6%	Los Pinos	Febrero/2018
71	CC72%-LE5%	Ceiba	Julio/2018
180	CC67%-LE11%	Los Pinos	Diciembre/2018

Tabla 25. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 43

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
347	CB70%	Quinta Oriental	Junio/2018
236	CB70%	Colsag	Abril/2018
345	CB74%	La Riviera	Junio/2018
261	CB69%	El Rosal	Junio/2018
285	CB76%	Ceiba II	Mayo/2018

Para la relación de CPA de la comuna 3, se contaba con un número limitado de muestras incautadas (Figura 44), y dos muestras se agruparon al contener cocaína base en igual porcentaje y sin la identificación de las sustancias del presente trabajo (Tabla 26).

Figura 44. Análisis de componentes principales para comuna 3

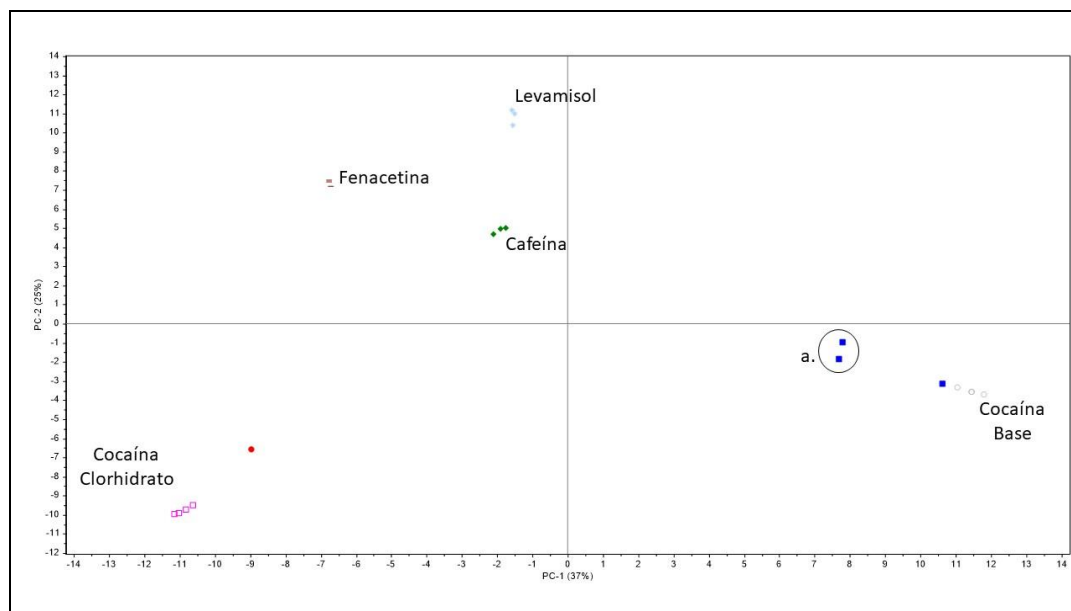


Tabla 26. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 44

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
371	CB73%	Quinta Oriental	Junio/2018
44	CB73%	Colsag	Abril/2018

En la comuna 4 se estudiaron veintidós (22) muestras las cuales presentan relación en el porcentaje de cocaína base (Figura 45), al igual que en porcentajes semejantes (Tabla 27-28). Las muestras agrupadas en el círculo (b) presentan un patrón de adulteración semejante, y las fechas de incautación próximas, evidencia un posible origen en común.

Figura 45. Análisis de componentes principales para comuna 4

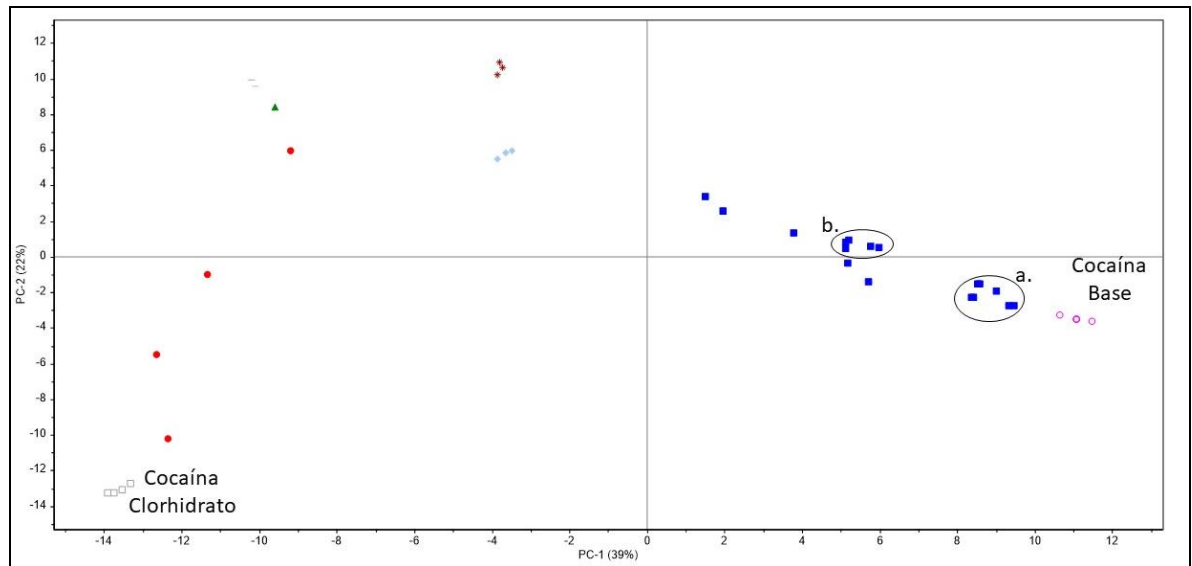


Tabla 27. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 45

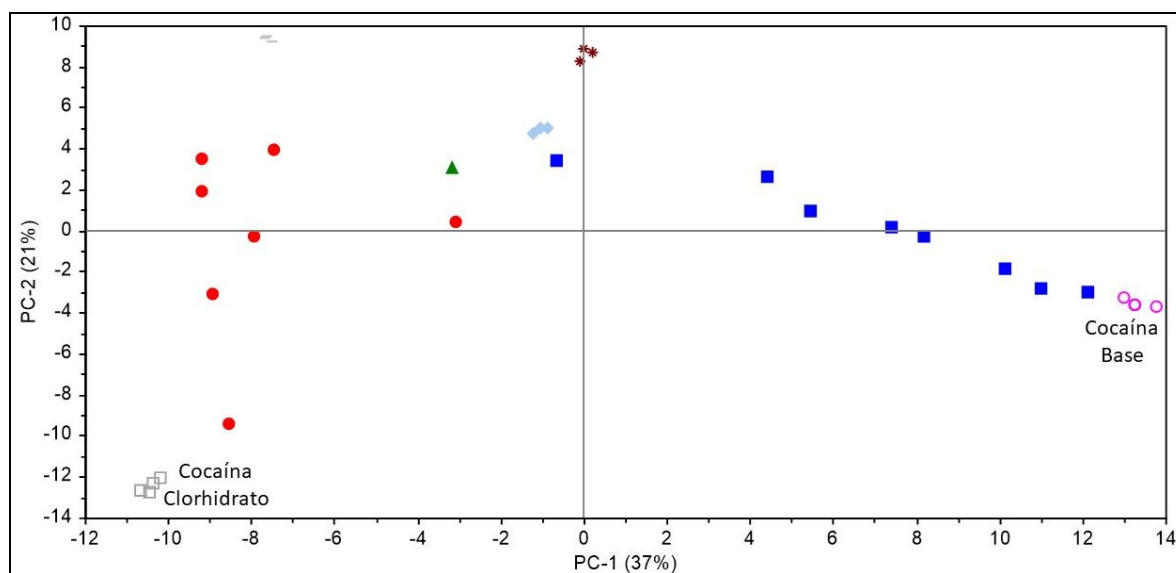
Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
32	CB70%	San Luis	Marzo/2018
86	CB69%	Torcoroma	Mayo/2018
127	CB70%-FE6%	Bajo Pamplonita	Marzo/2018
195	CB67%-CA17%	San Luis	Mayo/2018
113	CB74%	San Martin	Abril/2018
88	CB72%	Torcoroma II	Enero/2018
353	CB75% CA12%	Bajo Pamplonita	Mayo/2018

Tabla 28. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 45

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
283	CB60%-FE20%	Bajo Pamplonita	Mayo/2018
252	CB59%-FE25%	San Luis	Junio/2018
232	CB61%-FE20%	San Luis	Abril/2018
156	CB62%-FE16%	San Luis	Abril/2018
355	CB56%-FE16%	San Luis	Junio/2018

Realizado el PCA a la comuna 5, no se encuentran relaciones entre las muestras incautadas (Figura 46).

Figura 46. Análisis de componentes principales para comuna 5



En la comuna 6, se estudiaron por PCA sesenta y dos (62) muestras, encontrando relación entre su porcentaje de cocaína y adulterantes (Figura 47), y en especial una relación de muestras incautadas al ingreso del centro penitenciario (Tabla 29-33), indicando un mismo sitio de fabricación o un mismo distribuidor para el caso de las muestras incautadas en centros penitenciarios.

Figura 47. Análisis de componentes principales para comuna 6

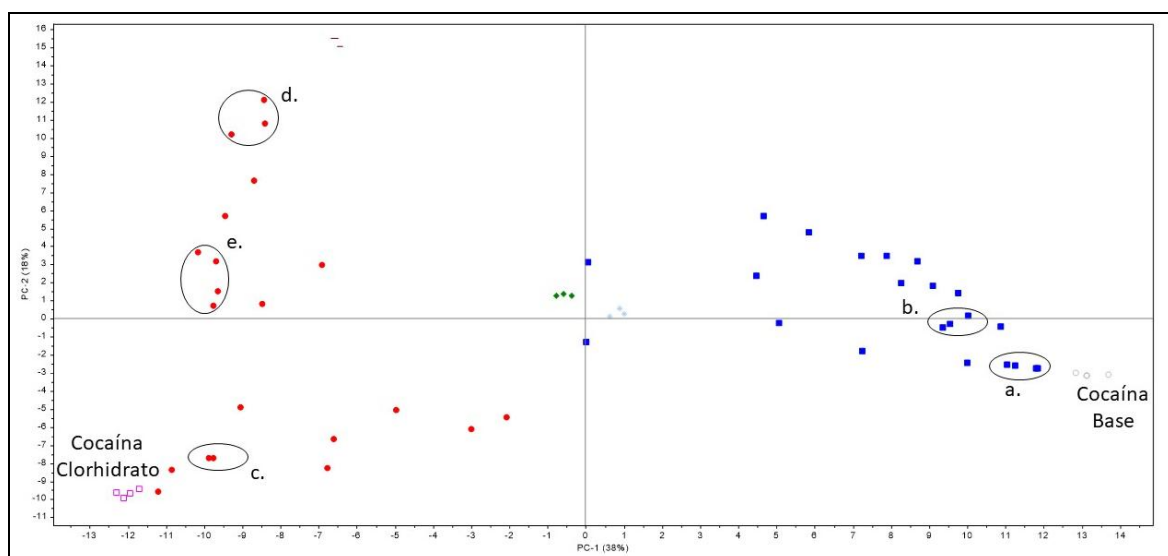


Tabla 29. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 47

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
9	CB80%	Rafael Nuñez	Julio/2017
233	CB80%	La Victoria	Abril/2017
40	CB78%	Panamericano	Septiembre/2017

Tabla 30. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 47

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
106	CB65%-FE4%-CA18%	La ínsula	Octubre/2017
394	CB64%	Quinta Vélez	Abril/2017
15	CB73%-FE10%	Panamericano	Julio/2017

Tabla 31. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 47

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
66	CH70%	Cecilia Castro	Agosto/2017
70	CH68%	Cecilia Castro	Agosto/2017

Tabla 32. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) de la figura 47

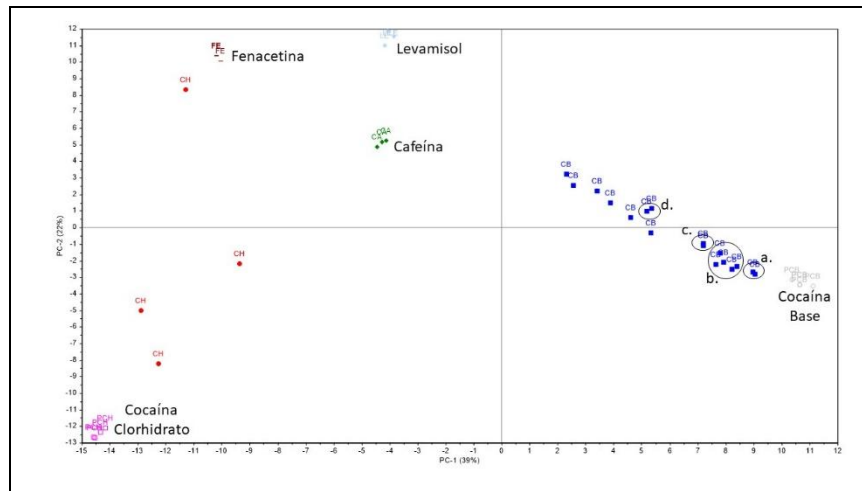
Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
224	CH25%-FE52%	Centro Penitenciario	Diciembre/2017
50	CH28%-FE55%	Centro Penitenciario	Junio/2017
52	CH26%-FE52%	Centro Penitenciario	Agosto/2017

Tabla 33. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (e) de la figura 47

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
265	CC38%-FE21%-LE8%	Centro Penitenciario	Enero/2018
13	CC47%-FE21%-LE5%	Centro Penitenciario	Julio/2017
317	CC48%-FE19%	Sevilla	Junio/2018
367	CC30%-FE40%	Cecilia Castro	Junio/2018

En la comuna 7, se observan cuatro agrupaciones de muestras (Figura 48) y son relaciones con contenido de cocaína base, ya que con cocaína clorhidrato las muestras se encuentran dispersas sin ningún tipo de relación, lo que significa adulteración con otro tipo de sustancias diferentes al presente estudio.

Figura 48. Análisis de componentes principales para comuna 7



En las tablas 34-37 se observa la relación de las muestras con porcentajes de cocaína semejante y la presencia de fenacetina, el cual varía entre las muestras señaladas en los grupos, como único adulterantes en concentraciones bajas. Las muestras se relacionan entre sí, y se infiere un mismo origen de preparación.

Tabla 34. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 48

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
344	CB74%	Ospina Pérez	Junio/2018
126	CB70%	Tucunare	Mayo/2017

Tabla 35. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 48

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
296	CB74%	Tucunare	Mayo/2018
271	CB70%	Motilonos	Abril/2017
79	CB72%	Ospina Pérez	Agosto/2017
58	CB76%	Ospina Pérez	Agosto/2017
23	CB77%	Tucunare	Julio/2017

Tabla 36. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 48

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
258	CB68%-FE8%	Tucunare	Abril/2018
310	CB72%-FE8%	Tucunare	Abril/2018

Tabla 37. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) de la figura 48

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
159	CB61%-FE12%	Tucunare	Abril/2018
228	CB58%-FE19%	Comuneros	Abril/2018

Respecto de la Comuna 8, se observa cuatro agrupaciones (figura 49), y una de ellas corresponde a mezcla de cocaína clorhidrato y cocaína base, el cual se caracterizan por tener como adulterante en común el talco (el talco fue identificado con las bases de datos en un porcentaje de comparación mayor a 90%). Los porcentajes de cocaína base son semejantes entre grupos seleccionados al igual que la presencia de un adulterante (tabla 38 a 41).

Figura 49. Análisis de componentes principales para comuna 8

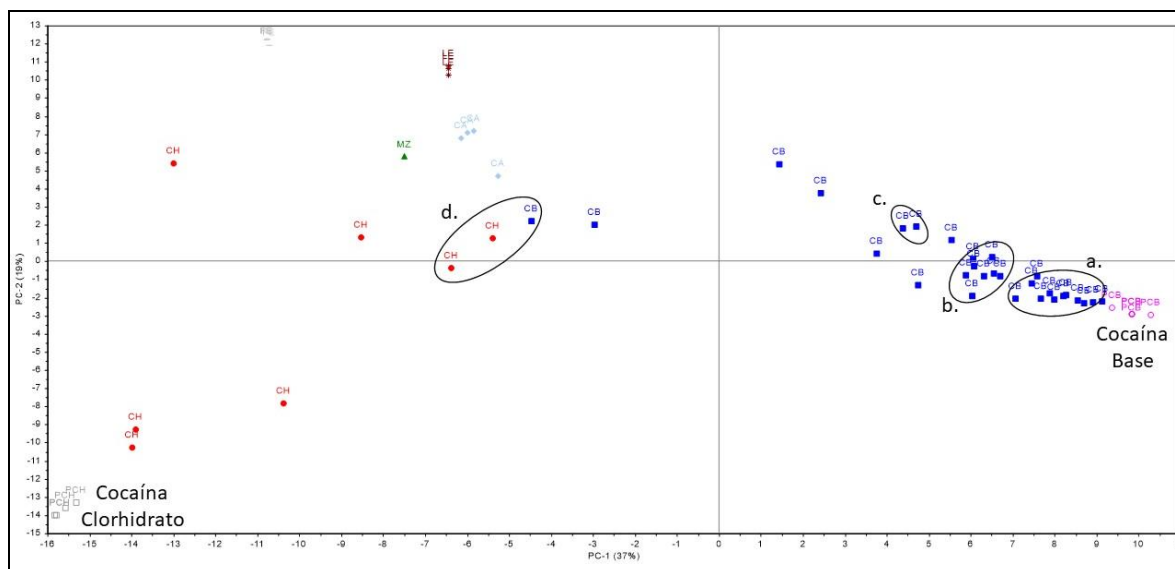


Tabla 38. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 49

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
132	CB81%	Cúcuta 75	Marzo/2018
176	CB77%	Antonia Santos	Octubre/2017
385	CB76%	Primera Etapa	Mayo/2018
162	CB80%	Doña Nidia	Enero/2018
85	CB77%	Palmeras	Febrero/2018
302	CB75%	Palmeras	Mayo/2018
25	CB78%	Primera Etapa	Junio/2017
171	CB76%	Palmeras	Enero/2018

Tabla 39. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 49

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
316	CB76%-FE6%	Palmeras	Enero/2018
12	CB66%-FE9%	Primera Etapa	Junio/2017
211	CB60%-CA14%	Niña Ceci	Diciembre/2018
284	CB70%-FE10%	Antonia Santos	Mayo/2018
240	CB65%-FE6%	Antonia Santos	Agosto/2018
231	CB62%-FE7%	Doña Ceci	Abril/2018
294	CB71%-FE12%	Palmeras	Mayo/2017

Tabla 40. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 49

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
225	CB61%-FE17%	Palmeras	Enero/2018
333	CB65%-FE22%	Primera Etapa	Junio/2017

Tabla 41. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) de la figura 49

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
128	CC20%-talco	Primera Etapa	Noviembre/2017
255	CC5%-talco	Primera Etapa	Noviembre/2017
138	CB12%-talco	Palmeras	Enero/2018

Los resultados del PCA de la comuna 9, donde se analizaron 35 muestras, se ilustran en la figura 50, ilustrando agrupaciones de muestras tanto con cocaína clorhidrato como con cocaína base, y similitudes en presencia de lactosa y bicarbonato de sodio (tabla 42-46). Las muestras contienen porcentajes semejantes de cocaína base y cocaína clorhidrato en las agrupaciones seleccionadas. La adulteración con lactosa y bicarbonato de sodio, es de resaltar ya que corresponde a una de los adulterantes menos utilizadas.

Figura 50. Análisis de componentes principales para comuna 9

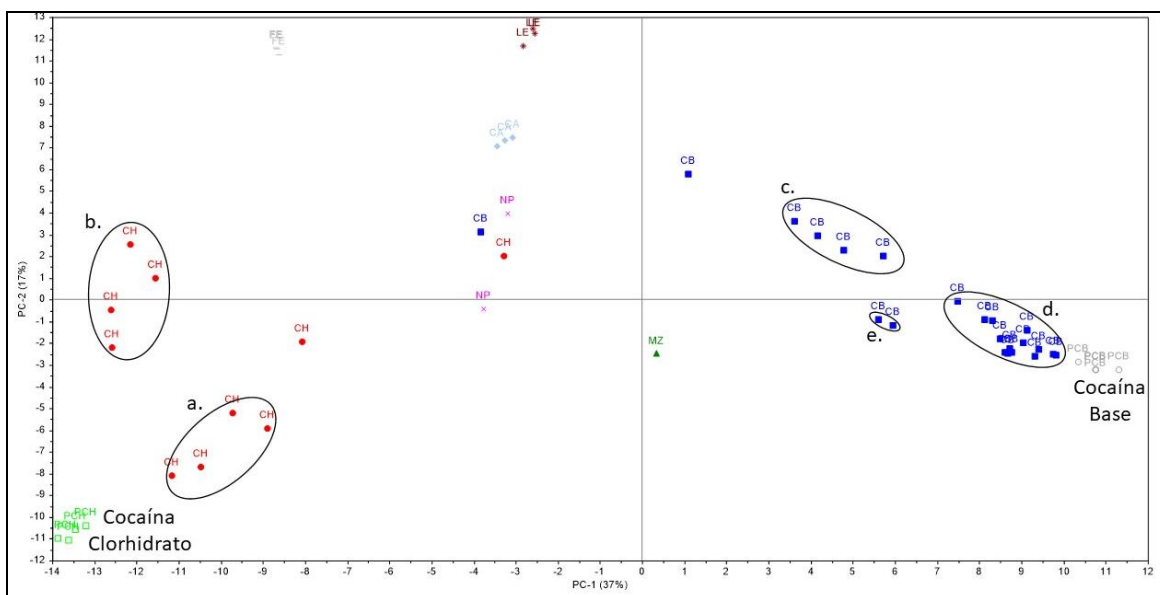


Tabla 42. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 50

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
297	CC54%-Lactosa	Carora	Mayo/2018
18	CC39%-Lactosa	Pueblo Nuevo	Diciembre/2017
311	CC29%-Lactosa	28 de febrero	Abril/2018
369	CC25%-Lactosa	Belén	Junio/2018

Tabla 43. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 50

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
133	CC28%-FE45%	Cundinamarca	Abril/2018
116	CC26%-FE45%	Belén	Marzo/2017
163	CC28%-FE45%	Belén	Marzo/2018
135	CC40%-FE35%	San Miguel	Octubre/2018

Tabla 44. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 50

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
308	CB58%-FE30%	28 de febrero	Abril/2018
288	CB58%-FE28%	28 de febrero	Abril/2018
264	CB58%-FE24%	Cundinamarca	Abril/2018
153	CB58%-FE24%	Divina Pastora	Diciembre/2017

Tabla 45. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (d) de la figura 50

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
253	CB32%-Bicarbonato	Pueblo Nuevo	Abril/2018
117	CB42%-Bicarbonato	Carora	Abril/2018

Tabla 46. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (e) de la figura 50

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
384	CB80%	Carora	Mayo/2018
174	CB81%	28 de febrero	Enero/2018
148	CB81%	Carora	Abril/2018
64	CB80%	Barrio Nuevo	Julio/2017
35	CB74%-FE6%	San Miguel	Junio/2017
386	CB75%	28 de febrero	Junio/2018
399	CB80%	Loma de Bolívar	Junio/2018
212	CB73%	Carora	Abril/2018
168	CB80%	Pueblo Nuevo	Noviembre/2017
257	CB79%	Carora	Abril/2018
370	CB75%	Carora	Junio/2018
89	CB70%	Carora	Febrero/2018

Con referencia a la comuna 10 se observa tres agrupaciones de muestras que contienen cocaína base, no se encontraron relaciones con la cocaína clorhidrato (Figura 51). En las tablas 46 a 48, se describen la relación por porcentaje de cocaína base que existe entre las muestras, e igualmente la relación que existe al tener un adulterante en porcentajes semejantes y cercanía de fechas de incautación (Tabla 47-49).

Figura 51. Análisis de componentes principales para comuna 10

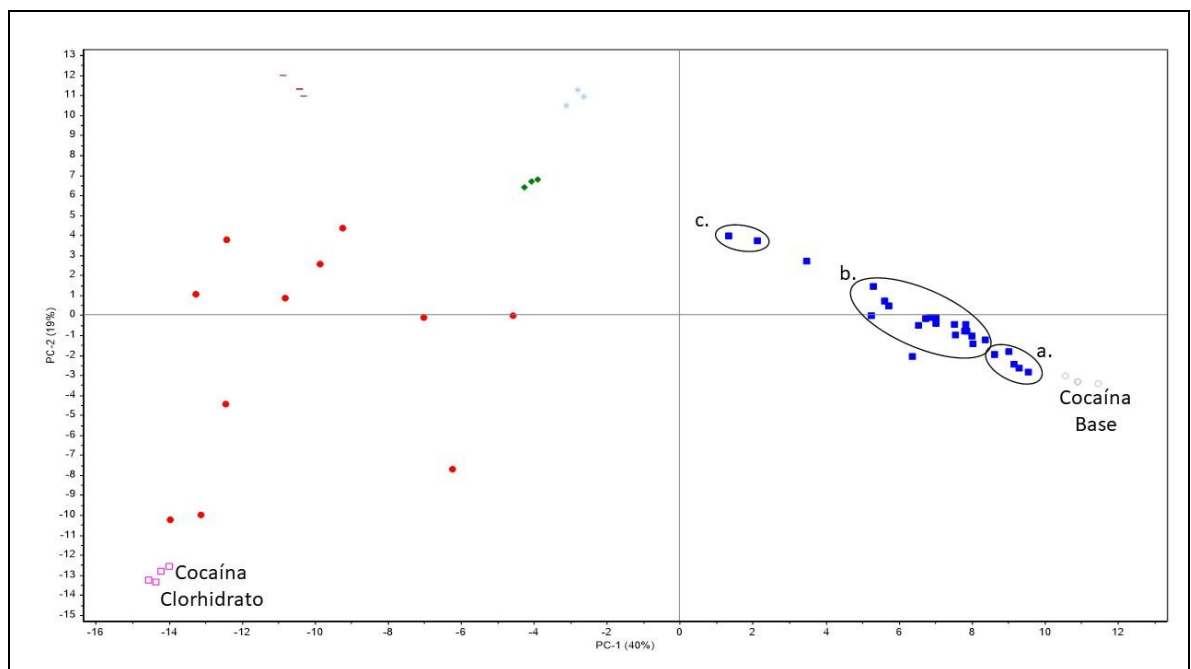


Tabla 47. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (a) de la figura 51

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
230	CB79%	Santo Domingo	Julio/2017
363	CB76%	Santo Domingo	Junio/2018
51	CB77%	Santo Domingo	Julio/2017
74	CB66%	Punta Brava	Julio/2017
149	CB69%	Santo Domingo	Abril/2018
141	CB70%	Cuberos Niño	Febrero/2018

Tabla 48. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (b) de la figura 51

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
331	CB75%-FE11%	Cubero Niño	Mayo/2018
378	CB79%-FE6%	Magdalena	Mayo/2018
354	CB76%-FE11%	Cuberos Niño	Mayo/2017
309	CB72%-FE8%	Magdalena	Marzo/2017
112	CB65%-FE12%	Cubero Niño	Marzo/2018
214	CB70%-FE11%	Santander	Marzo/2018
400	CB72%-FE18%	Cuberos Niño	Junio/2018

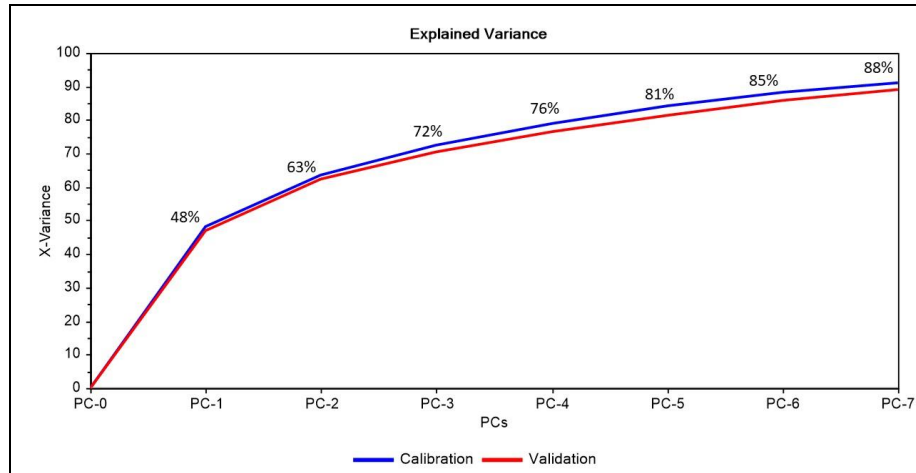
Tabla 49. Análisis de muestras agrupadas en el círculo (c) de la figura 51

Muestra	Porcentaje sustancias	Sitio de Incautación	Mes/Año
330	CB43%-FE38%	Cubero Niño	Mayo/2018
329	CB53%-FE33%	Cubero Niño	Mayo/2018

Marcelo y otros, utilizó el análisis de componentes principales para obtener relaciones entre las muestras e inclusive discriminar la presencia de los tipos de cocaína, entre otros aportes identificó la presencia de adulterantes [31]. Monfreda et al, utilizaron el análisis de componentes principales con el objetivo de observar, cómo se agrupan las muestras de forma natural dependiendo de algún conocimiento sobre las incautaciones y el lugar donde ocurrieron, cuando estén estos datos estén disponibles [10]. En este trabajo se logró establecer relaciones entre los sitios de incautación y las muestras estudiadas, obteniendo patrones de adulteración que se pueden relacionar con un mismo sitio de preparación, información útil para el análisis de política criminal.

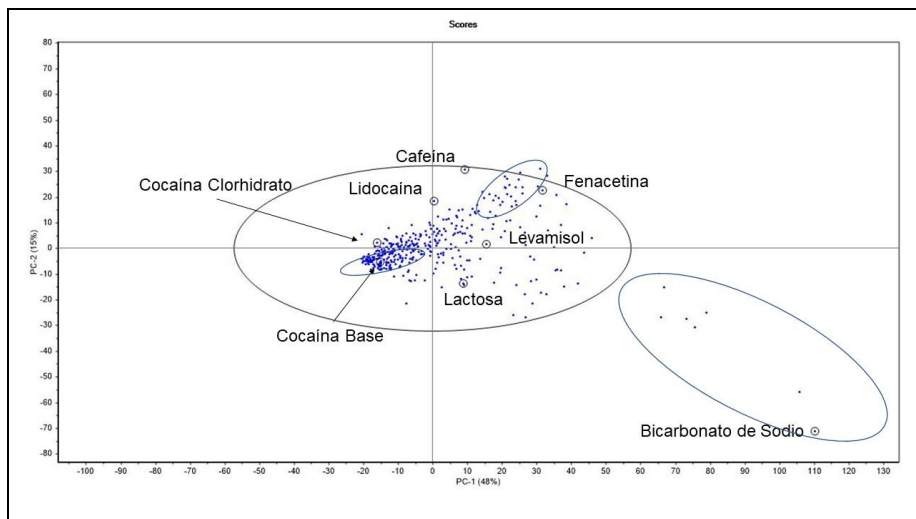
EL Análisis de Componente Principales (PCA) brinda información sobre los porcentajes de las variables que inciden y explican la variabilidad de una sustancia al ubicarse en el plano de componentes. Al estudiar el espectro en la longitud de onda de 4000 a 600 cm^{-1} , con siete componentes se representó el 88% de la varianza total de los datos (Figura 52), indicando que el modelo utilizado para el desarrollo de componentes es apropiado.

Figura 52. Varianza explicada de cada uno de los componentes principales, para los datos de calibración y validación



En la gráfica de puntuaciones de PC1vsPC2 (Figura 53), donde el PC1 (48%) discrimina las muestras en función del contenido de cocaína y separa las muestras más adulteradas, mientras que el PC2 (15%) discrimina las muestras por su forma química de cocaína separando la cocaína base de la cocaína clorhidrato.

Figura 53. Relación CPA1 y CPA2 de las muestras incautadas en la ciudad de Cúcuta



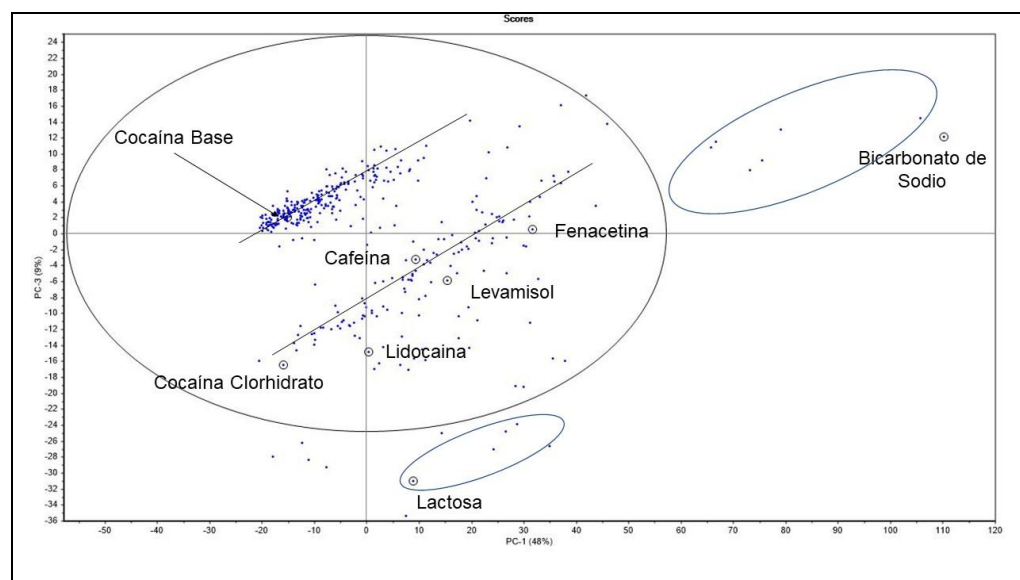
El bicarbonato de sodio está presente en el 3% de las muestras (Figura 53) y las muestras que lo rodean, se caracterizan por tener concentraciones de cocaína

inferiores al 10%. Las muestras que están alrededor del estándar de fenacetina indican que tienen concentraciones cercanas al 50% de esta sustancia y su posición cerca a la cafeína es consistente con la mayor proporción de adulterantes detectados.

La ubicación de la cafeína exhibió una proporción igual en el número de veces utilizada para la adulteración de las dos formas de cocaína en concentraciones cercanas al 20%. En el PC2, las muestras ubicadas entre levamisol y bicarbonato de sodio tienen una concentración de clorhidrato de cocaína inferior al 10% y una mezcla de adulterantes, principalmente lactosa. Las muestras que contienen la base de cocaína son más unidas (concentración media del 62%), la mayoría se adulteran sólo con fenacetina, mientras que el clorhidrato de cocaína está más disperso (concentración media del 42%) y se adultera con varias sustancias de diferentes.

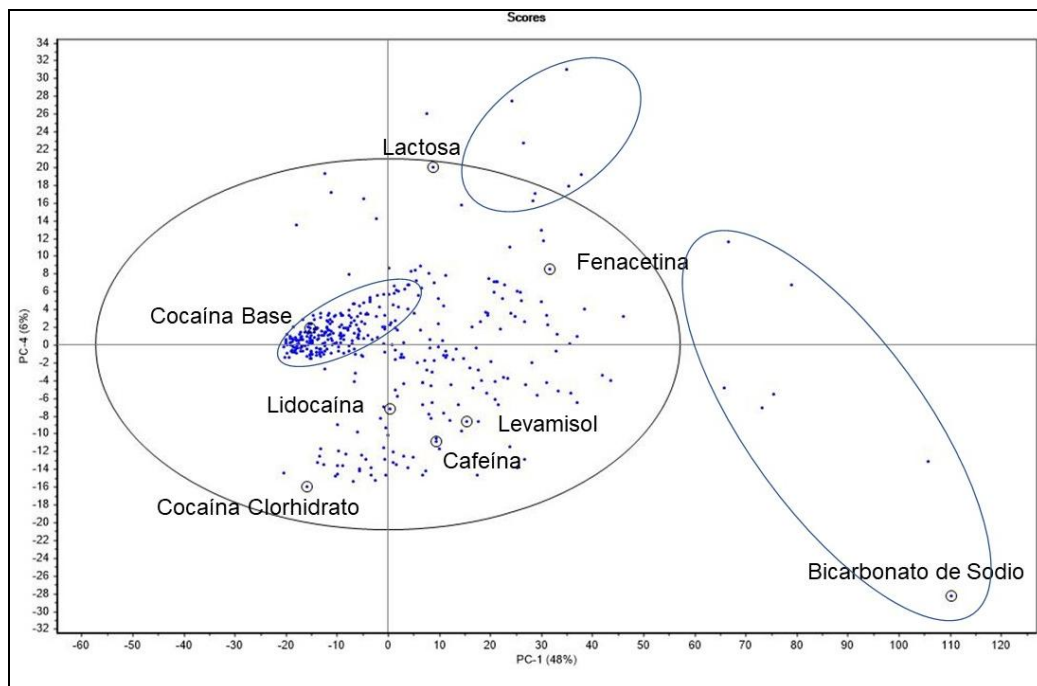
En la Figura 54 se observa la relación de las muestras con la lactosa que corresponden a adulteraciones sólo con este diluyente y contienen concentraciones de clorhidrato de cocaína inferiores al 10%. En la dirección del eje positivo del componente principal 3, las muestras adulteradas sólo con bicarbonato sódico y la concentración de base de cocaína son inferiores al 10%. Las muestras encerradas en la parte superior derecha de la figura corresponden a muestras adulteradas con porcentajes de cocaína por debajo del 10%.

Figura 54. Relación CPA1 y CPA3 de las muestras incautadas en la ciudad de Cúcuta



La aglomeración de las muestras que contienen la base de cocaína (Figura 55), es consistente con los resultados obtenidos, debido a una variación menor en la concentración de este analito.

Figura 55. Relación CPA1 y CPA4 de las muestras incautadas en la ciudad de Cúcuta

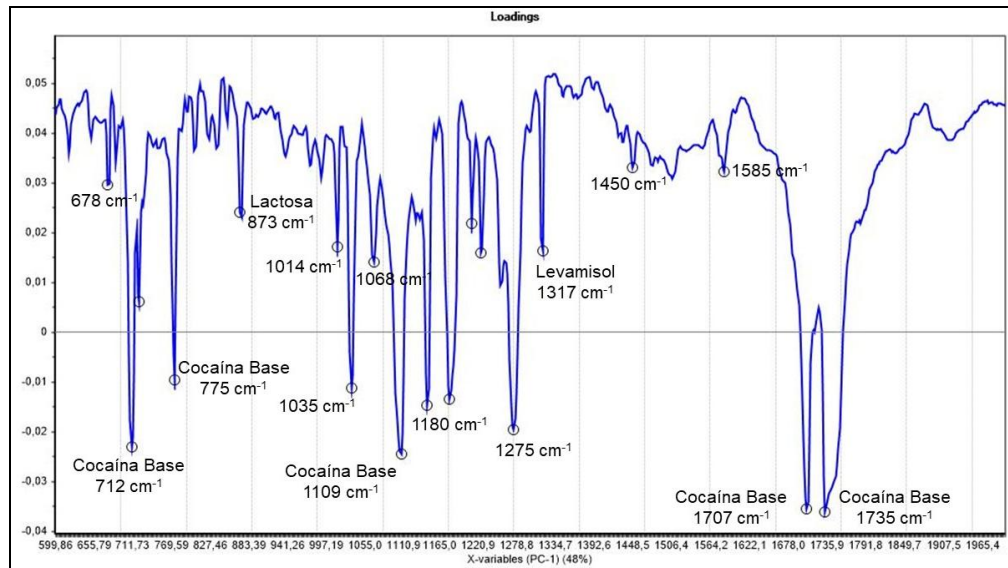


Fuente: Méndez, 2019.

El análisis de las cargas (Loadings) indicó las longitudes de onda más relevantes, visualizando la presencia de las sustancias de interés. Además, se corroboró lo encontrado en PC1 en las muestras adulteradas.

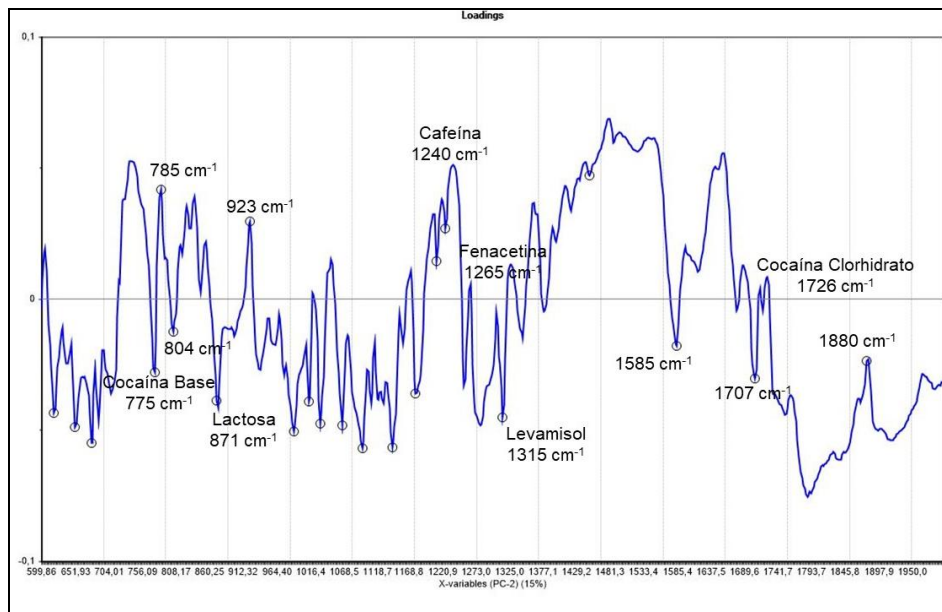
A partir de loadings se pueden definir la longitud de onda discriminante como se observa en las Figuras 56-58, en las cuales se deduce que la cocaína base tiene mayor presencia al detectar las longitudes de onda 1735, 1707, 712 y 775 cm^{-1} . Por otro lado, se detectó lactosa con la longitud de onda 873 cm^{-1} y levamisol con la longitud de onda 1317 cm^{-1} .

Figura 56. Cargas de PC1 frente a número de onda



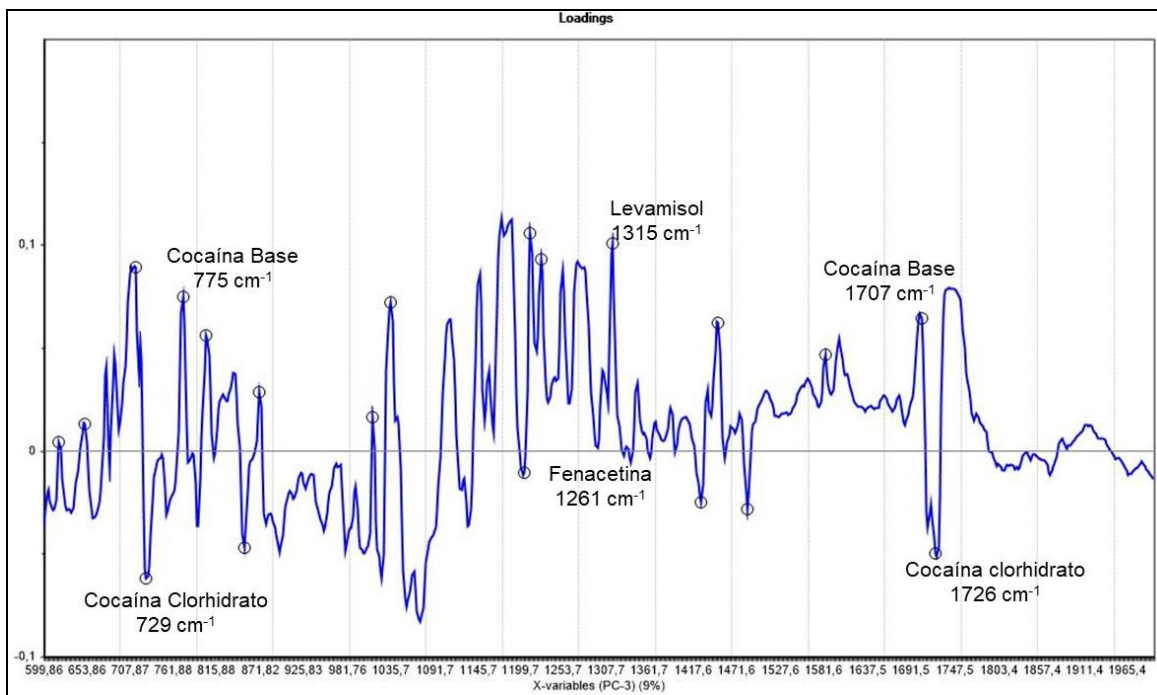
La presencia de cafeína se localizó en longitudes de onda 742, 1240 cm^{-1} de las cargas (Figura 57). El levamisol fue significativo en la longitud de onda de 1315, 1583 cm^{-1} y la fenacetina a la longitud de onda de 1265 cm^{-1} del gráfico de cargas.

Figura 57. Cargas de PC2 y número de onda



La Figura 58 refleja la base de cocaína a la longitud de onda de 775 cm^{-1} y 1707 cm^{-1} , siendo la más pronunciada. La presencia de clorhidrato de cocaína se observa en longitudes de onda 729 cm^{-1} y 1726 cm^{-1} . La fenacetina se observa en la longitud de onda de 1261 cm^{-1} y levamisol en la longitud de onda 1315 cm^{-1} .

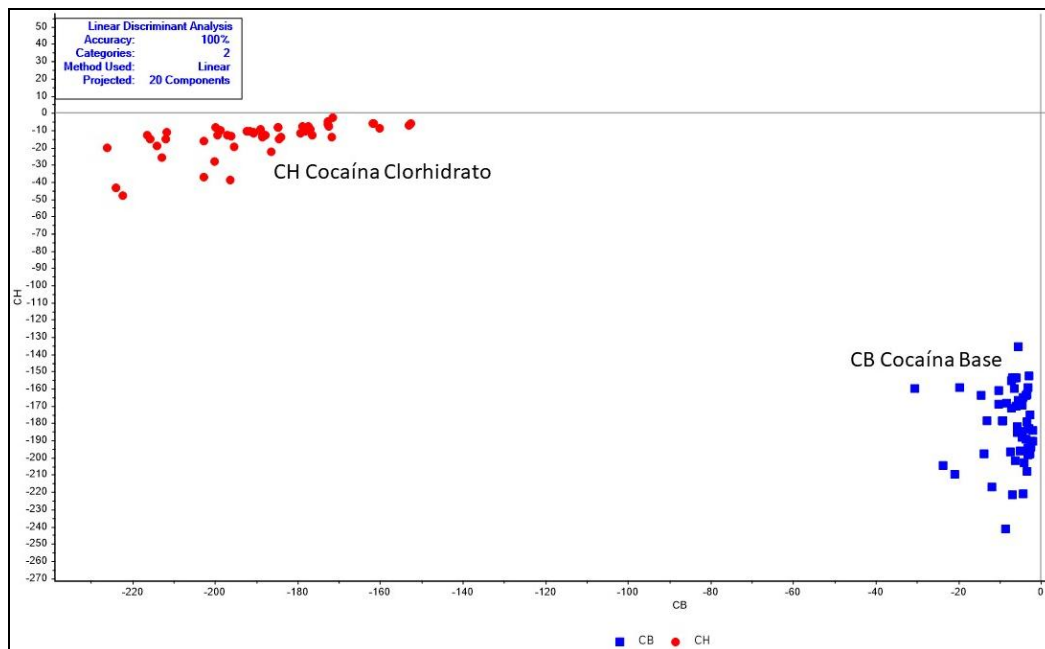
Figura 58. Cargas de PC3 y número de onda



4.5 DISCRIMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE COCAÍNA CLORHIDRATO Y COCAÍNA BASE CON LA APLICACIÓN DE DISCRIMINANTE LINEAL AL ANÁLISIS ATR-FTIR EN LAS MUESTRAS INCAUTADAS EN LA CIUDAD DE CUCUTA EN EL PERIODO JULIO DE 2017 A JUNIO DE 2018

El modelo para discriminar la presencia de cocaína clorhidrato y cocaína base es adecuado (figura 59). Una vez obtenido el modelo, se validó con las 300 muestras restantes de las incautaciones (Ver anexo 5) las cuales fueron clasificadas adecuadamente de acuerdo con la forma de cocaína base o clorhidrato.

Figura 59. Calibración Análisis Discriminante Lineal



Un estudio realizado por Monfreda y otros, utilizó LDA para discriminar la presencia de cocaína clorhidrato y cocaína base en 70 muestras analizadas por ATR-FTIR, encontrando que los resultados pueden estar influenciados por la presencia de adulterantes [10]. En este trabajo la discriminación se realizó correctamente, sin que influyera el número o tipo de adulterante.

El análisis discriminante lineal es importante para asegurar cuál de los modelos PLSR para cuantificar la cocaína y adulterantes, ya que este trabajo presenta modelos por separado para los dos tipos de cocaína y sus mezclas con adulterantes.

Finalmente, mediante la técnica ATR-FTIR en conjunto con quimiometría se generaron modelos para la identificación y cuantificación de cocaína y adulterantes, con resultados semejantes a los obtenidos por la técnica GC/MS en tiempos menores, sin requerir preparación de la muestra y sin generación de residuos. Por lo tanto, esta técnica sumada a la innovación de los equipos portátiles en FTIR, permite realizar análisis en campo con resultados más confiables y en el laboratorio mejorando los tiempos de respuesta a los clientes. Además, al obtener datos recopilados con esta técnica se puede agrupar muestras con único proveedor con información de identificación y cuantificación, brindando

herramientas para la generación política criminal, que inclusive facilita la implantación de políticas en el sector salud a fin de impactar en el tratamiento de personas inmersas en el consumo de dichas sustancias e implementar campañas para de prevención.

5. CONCLUSIONES

La técnica ATR-FTIR acoplada con quimiometría (normalización SVN y tratamiento de segunda derivada, PLSR, PCA, LDA) proporcionó un método analítico preciso, rápido, no destructivo, sin necesidad de preparación de la muestra, ni equipos de mayor complejidad para el análisis cualitativo y cuantitativo simultáneo de fenacetina, cafeína, lidocaína, levamisol, cocaína base/cocaína clorhidrato, lactosa y bicarbonato de sodio. Además, esta metodología proporcionó una alternativa potencialmente útil a los métodos de GC/MS.

El 100% de las muestras de cocaína incautadas se encontraban adulteradas, con sustancias como, mezcla de fenacetina, cafeína, lidocaína, levamisol, lactosa y bicarbonato de sodio, entre otros.

En la predicción de adulterantes en presencia de cocaína clorhidrato se obtuvo $R^2 \geq 0,794$ y RMSEP que oscila entre 3,822 - 11,657, los cuales son moderados y para el caso particular de bicarbonato de sodio y lactosa el modelo PLSR no se ajustó a los valores reales. Adicionalmente, se predijo la presencia de adulterantes en cocaína base con $R^2 \geq 0,7724$ y RMSEP que varía entre 3,318 a 6,723, los cuales son moderados. Para el bicarbonato de sodio, lactosa, lidocaína y levamisol el modelo PLSR no se ajustó a los valores reales.

En la validación del método se obtuvieron resultados reproducibles en otro equipo ATR-FTIR bajo las mismas condiciones instrumentales mediante el análisis de 40 muestras tomadas al azar.

Se discriminó la presencia de cocaína base o cocaína clorhidrato, encontrándose que el 70% de las muestras incautadas correspondieron a cocaína base y el 30% correspondieron a cocaína clorhidrato. La cocaína base se identificó casi con exclusividad en 7 de las 10 comunas existentes en la ciudad de Cúcuta.

El adulterante con mayor presencia en las muestras incautadas fue la fenacetina, la cual estaba presente en el 64% de las muestras. En menor proporción se encontró el bicarbonato de Sodio y la lactosa. La mezcla de adulterantes más utilizada fue fenacetina-cafeína, principalmente en la adulteración de cocaína clorhidrato.

En los análisis tanto de GC/MS y ATR-FTIR se encontraron otras sustancias, tales como hidroxicina, acetaminofén y heroína. Los resultados descritos emplearon una gran cantidad de muestras para la validación y predicción del modelo PCA, PLSR y LDA, lo que permitió una representación real y significativa en la aplicación del modelo matemático.

Los modelos desarrollados son aplicados a seis adulterantes y dos tipos de cocaína (base y clorhidrato). El PCA a partir de la espectroscopía FTIR caracterizó según su forma química (base y clorhidrato) y relacionó las muestras de acuerdo con su composición. Estos resultados permitieron inferir la relación de las muestras con los sitios de incautación.

6. RECOMENDACIONES

La composición de las muestras incautadas varía, y los modelos cualitativos y cuantitativos se ven afectados por otro tipo de sustancias y la composiciones o porcentaje en que se encuentra. Por lo tanto, se recomienda desarrollar nuevos modelos de ATR-FTIR y quimiometría con las sustancias nuevas identificadas y que surjan con cierta periodicidad.

Se sugiere implementar la técnica de cromatografía líquida y detector tiempo de vuelo, con el fin de identificar adulterantes, nuevas sustancias o residuos generados en la producción de cocaína, que no fueron posibles de determinar por las técnicas utilizadas en este estudio.

A partir de la información recolectada en esta investigación sobre las sustancias presentes en la cocaína, junto con los porcentajes, se recomienda a las instituciones de salud municipales y departamentales generar políticas para la prevención del consumo de drogas, socializar los efectos y contraindicaciones para la salud de las personas.

Se recomienda a la Fiscalía General de la Nación la aplicación de la técnica ATR-FTIR en la identificación preliminar de cocaína y adulterantes, con la implementación de equipos portátiles con el fin de garantizar resultados en las pruebas de campo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] UNODC, Executive summary — Conclusions and policy implications, in: World Drug Rep. 2018, Vienna, 2018: pp. 1–31. doi:10.18356/a1062695-en.
- [2] Departamento Nacional de Planeacion, Narcomenudeo en Colombia, una transformacion de la economia criminal, Bogota, 2016. www.dnp.gov.co/paginas/narcomenudeo,-un-lucrativo-negocio-que-mueve-6-billones-de-pesos-anuales.aspx.
- [3] J.A. Buchanan, R.J. Oyer, N.R. Patel, G.A. Jacquet, L. Bornikova, C. Thienelt, D.A. Shriver, L.W. Shockley, M.L. Wilson, K.M. Hurlbut, E.J. Lavonas, A Confirmed Case of Agranulocytosis after Use of Cocaine Contaminated with Levamisole, *J. Med. Toxicol.* 6 (2010) 160–164. doi:10.1007/s13181-010-0060-3.
- [4] A. Imbernón-Moya, R. Chico, A. Aguilar-Martínez, Cutaneous and mucosal manifestations associated with cocaine use, 2016. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2016.07.019.
- [5] C. Hennings, J. Miller, Illicit drugs: What dermatologists need to know, *J. Am. Acad. Dermatol.* 69 (2013) 135–142. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.968.
- [6] P.R. Chai, W. Bastan, J. MacHan, J.B. Hack, K.M. Babu, Levamisole exposure and hematologic indices in cocaine users, *Acad. Emerg. Med.* 18 (2011) 1141–1147. doi:10.1111/j.1553-2712.2011.01202.x.
- [7] O. Havakuk, S.H. Rezkalla, R.A. Kloner, The Cardiovascular Effects of Cocaine, *J. Am. Coll. Cardiol.* 70 (2017). doi:10.1016/j.jacc.2017.05.014.
- [8] D.B. Spronk, J.H.P. Van Wel, J.G. Ramaekers, R.J. Verkes, Characterizing the cognitive effects of cocaine : A comprehensive review, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37 (2013) 1838–1859. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.07.003.
- [9] V.N. Conceicao, L. Souza, B. Merlo, ESTUDO DO TESTE DE SCOTT VIA TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS: UM MÉTODO ALTERNATIVO PARA DIFERENCIAR CLORIDRATO DE COCAÍNA E SEUS ADULTERANTES, *Quim. Nova.* 37 (2014) 1538–1544.
- [10] M. Monfreda, F. Varani, F. Cattaruzza, S. Ciambrone, A. Proposito, Fast profiling of cocaine seizures by FTIR spectroscopy and GC-MS analysis of minor alkaloids and residual solvents, *Sci. Justice.* 55 (2015) 456–466. doi:10.1016/j.scijus.2015.06.002.
- [11] J. Broseus, S. Huhtala, P. Esseiva, First systematic chemical profiling of cocaine police seizures in Finland in the framework of an intelligence-led approach, *Forensic Sci. Int.* 251 (2015) 87–94. doi:10.1016/j.forsciint.2015.03.026.
- [12] S. Materazzi, A. Gregori, L. Ripani, A. Apriceno, R. Risoluti, Cocaine profiling: Implementation of a predictive model by ATR-FTIR coupled with chemometrics in forensic chemistry, *Talanta.* 166 (2017) 328–335.

- [13] D. Bewley-Taylor, M. Jelsma, Regime change: Re-visiting the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs, *Int. J. Drug Policy*. 23 (2012) 72–81. doi:10.1016/j.drugpo.2011.08.003.
- [14] The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), *World Drug Report 2019*, Vienna, Austria, 2019. https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_1_EXECUTIVE_SUMMARY.pdf.
- [15] A.F. da Silva, T.S. Grobério, J.J. Zacca, A.O. Maldaner, J.W.B. Braga, Cocaine and adulterants analysis in seized drug samples by infrared spectroscopy and MCR-ALS, *Forensic Sci. Int.* 290 (2018) 169–177. doi:10.1016/j.forsciint.2018.07.006.
- [16] O. Kudlacek, T. Hofmaier, A. Luf, F.P. Mayer, T. Stockner, C. Nagy, M. Holy, M. Freissmuth, R. Schmid, H.H. Sitte, F.P. Mayer, R. Schmid, M. Freissmuth, C. Nagy, O. Kudlacek, T. Hofmaier, Cocaine adulteration, *J. Chem. Neuroanat.* 83–84 (2017) 75–81. doi:10.1016/j.jchemneu.2017.06.001.
- [17] J.F. Casale, J.R. Mallette, L.M. Jones, Chemosystematic identification of fifteen new cocaine-bearing *Erythroxylum* cultigens grown in Colombia for illicit cocaine production, *Forensic Sci. Int.* 237 (2014) 30–39. doi:10.1016/j.forsciint.2014.01.012.
- [18] P. Zuleta, D.M. Lorena Daza, *El mambeo de la hoja de coca como una forma nutricional*, Bogotá DC, Colombia, 2018. http://www.biblioteca.tv/artman2/publish/1504_291/Carta_de_.
- [19] J.S. Sabogal, *Determinación de la composición Química de drogas de abuso incautadas en Colombia durante el primer semestre de 2010: Fase I Cocaína en muestras de basuco procedentes del laboratorio de estupefacientes del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias F, Universidad Nacional de Colombia*, 2010.
- [20] M.J. Anzanello, A. Kahmann, M.C.A. Marcelo, K.C. Mariotti, M.F. Ferrão, R.S. Ortiz, Multicriteria wavenumber selection in cocaine classification, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 115 (2015) 562–569. doi:10.1016/j.jpba.2015.08.008.
- [21] A. López-Valverde, J. De Vicente, A. Cutando, The surgeons Halsted and Hall, cocaine and the discovery of dental anaesthesia by nerve blocking, *Br. Dent. J.* 211 (2011) 485–487. doi:10.1038/sj.bdj.2011.961.
- [22] A. Grzybowski, Cocaine and the eye: A historical overview, *Ophthalmologica*. 222 (2008) 296–301. doi:10.1159/000140625.
- [23] J. Pérez-Cajaraville, D. Abejón, J.R. Ortiz, J.R. Pérez, El dolor y su tratamiento a través de la historia, *Rev. La Soc. Esp. Del Dolor*. 12 (2005) 373–384.
- [24] DNE, *Las sustancias químicas y el tráfico de estupefacientes*, 2005.
- [25] Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC, *Monitoreo de territorios afectados por cultivos ilícitos 2018*, Bogotá:UNODC-SIMCI, 2019. https://www.unodc.org/documents/colombia/2019/Agosto/Informe_de_Monito

- reo_de_Territorios_Afectador_por_Cultivos_Illicitos_en_Colombia_2018_.pdf
- [26] G.A. BOHÓRQUES PORRAS, VALIDACION DEL METODO PARA LA IDENTIFICACION DE COCAÍNA, HEROÍNA Y CANNABIS SATIVA USANDO CROMATOLOGRAFIA DE GASES CON DETECTOR SELECTIVO DE MASAS EN LA FISCALIA GENERAL DE LA NACION DE LA CIUDAD DE CUCUTA, SECCIONAL NORTE DE SANTANDER, UNIVERSIDAD DE PAMPLONA, 2017.
- [27] L. Stride Nielsen, C. Lindholst, P. Villesen, Cocaine classification using alkaloid and residual solvent profiling, *Forensic Sci. Int.* 269 (2016) 42–49. doi:10.1016/j.forsciint.2016.11.007.
- [28] J. Broséus, N. Gentile, F. Bonadio Pont, J.M. Garcia Gongora, L. Gasté, P. Esseiva, Qualitative, quantitative and temporal study of cutting agents for cocaine and heroin over 9 years, *Forensic Sci. Int.* 257 (2015) 307–313. doi:10.1016/j.forsciint.2015.09.014.
- [29] W. Garzón M, F. Parada A, N. Florián R, Analisis forense de muestras de cocaína producidas en Colombia: I. Perfil cromatografico de muestras de clorhidrato de cocaína, *Vitae.* 16 (2009) 228–236.
- [30] J. Sabogal, J. Urrego, Composición química de muestras de bazuco incautado en Colombia primer semestre de 2010, *Rev. Salud Pública.* 14 (2012) 1014–1025.
- [31] M.C.A. Marcelo, K.C. Mariotti, M.F. Ferrão, R.S. Ortiz, Profiling cocaine by ATR-FTIR, *Forensic Sci. Int.* 246 (2015) 65–71. doi:10.1016/j.forsciint.2014.11.011.
- [32] C.A.F.O. Penido, M.T.T. Pacheco, R.A. Zângaro, L. Silveira, R. Zangaro, L. Silveira, Identification of different forms of cocaine and substances used in adulteration using near-infrared raman spectroscopy and infrared absorption spectroscopy, *J. Forensic Sci.* 60 (2015) 171–178. doi:10.1111/1556-4029.12666.
- [33] C. de Oliveira Penido, M. Fernandes, E. Novotny, I. Lednev, L. Silveira, Quantification of cocaine in ternary mixtures using partial least squares regression applied to Raman and Fourier transform infrared spectroscopy, *J. Raman Spectrosc.* (2017) 1–12. doi:10.1002/jrs.5231.
- [34] N.V.S.S. Rodrigues, E.M. Cardoso, M.V.O.O. Andrade, C.L. Donnici, M.M. Sena, Analysis of seized cocaine samples by using chemometric methods and FTIR spectroscopy, *J. Braz. Chem. Soc.* 24 (2013) 507–517. doi:10.5935/0103-5053.20130066.
- [35] T.S. Grobério, J.J. Zacca, É.D. Botelho, M. Talhavini, J.W.B. Braga, Discrimination and quantification of cocaine and adulterants in seized drug samples by infrared spectroscopy and PLSR, *Forensic Sci. Int.* 257 (2015) 297–306. doi:10.1016/j.forsciint.2015.09.012.
- [36] T. Skoog, Douglas.Holler, James.Nieman, Principios de Análise Instrumental, Quinta Edi, Saunders College, Madrid, 2001. [https://www.scribd.com/doc/63892151/Principios-de-Analisis-Instrumental-](https://www.scribd.com/doc/63892151/Principios-de-Analisis-Instrumental)

Skoog-Holler-Nieman-5ta-Edicion.

- [37] J. Rubinson, Kenneth Rubinson, Analisis Instrumental, Madrid, 2001.
- [38] NIST, NIST Chemistry WebBook, (n.d.). <https://webbook.nist.gov/chemistry/> (accessed September 2, 2019).
- [39] Ö. Özgenç, S. Durmaz, I.H. Boyaci, H. Eksi-Kocak, Determination of chemical changes in heat-treated wood using ATR-FTIR and FT Raman spectrometry, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 171 (2017) 395–400. doi:10.1016/j.saa.2016.08.026.
- [40] P. Stoch, A. Stoch, M. Ciecinska, I. Krakowiak, M. Sitarz, Structure of phosphate and iron-phosphate glasses by DFT calculations and FTIR/Raman spectroscopy, *J. Non. Cryst. Solids.* 450 (2016) 48–60. doi:10.1016/j.jnoncrysol.2016.07.027.
- [41] X. Jiang, S. Li, G. Xiang, Q. Li, L. Fan, L. He, K. Gu, Determination of the acid values of edible oils via FTIR spectroscopy based on the O-H stretching band, *Food Chem.* 212 (2016) 585–589. doi:10.1016/j.foodchem.2016.06.035.
- [42] M. Baysal, A. Yürüm, B. Yıldız, Y. Yürüm, Structure of some western Anatolia coals investigated by FTIR, Raman, ¹³C solid state NMR spectroscopy and X-ray diffraction, *Int. J. Coal Geol.* 163 (2016) 166–176. doi:10.1016/J.COAL.2016.07.009.
- [43] A. González-Muñoz, B. Montero, J. Enrione, S. Matiacevich, Rapid prediction of moisture content of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) flour by Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, *J. Cereal Sci.* 71 (2016) 246–249. doi:10.1016/j.jcs.2016.09.006.
- [44] R.P. Freitas, I.M. Ribeiro, C. Calza, A.L. Oliveira, M.L. Silva, V.S. Felix, D.S. Ferreira, F.A. Coelho, M.D. Gaspar, A.R. Pimenta, E.A. Medeiros, R.T. Lopes, Analysis of clay smoking pipes from archeological sites in the region of the Guanabara Bay (Rio de Janeiro, Brazil) by FT-IR, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 163 (2016) 140–144. doi:10.1016/j.saa.2016.03.036.
- [45] S.T. Hassib, G.S. Hassan, A.A. El-Zaher, M.A. Fouad, E.A. Taha, Quantitative analysis of anti-inflammatory drugs using FTIR-ATR spectrometry, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 186 (2017) 59–65. doi:10.1016/j.saa.2017.06.002.
- [46] A. Kahmann, M.J. Anzanello, F.S. Fogliatto, W.A. Chaovalitwongse, M.C.A. Marcelo, M.F. Ferrão, R.S. Ortiz, K.C. Mariotti, Interval importance index to select relevant ATR-FTIR wavenumber Intervals for falsified drug classification, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 158 (2018) 494–503. doi:10.1016/j.jpba.2018.06.046.
- [47] A. Saitman, Overview of Analytical Methods in Drugs of Abuse Analysis, in: *Crit. Issues Alcohol Drugs Abus. Test.*, Academic Press, 2019: pp. 157–171. doi:10.1016/b978-0-12-815607-0.00013-7.

- [48] C.E. Alciaturi, M.E. Escobar, C.D. La Cruz, C. Rincón, Partial least squares (PLS) regression and its application to coal analysis La regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS) y su aplicación al análisis del carbón mineral, *Rev. Téc. Ing. Univ. Zulia*. 26 (2003) 197–204.
- [49] R. Kumar, V. Sharma, Chemometrics in forensic science, *TrAC - Trends Anal. Chem.* 105 (2018) 191–201. doi:10.1016/j.trac.2018.05.010.
- [50] J. Miller, J. Miller, *Estadística y Quimiometría para Química Analítica*, 4a Edición, Pearson Educación, Madrid, 2002.
- [51] S. Wold, M. Sjöstöm, L. Eriksson, PLS-regression: A basic tool of chemometrics, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 58 (2001) 109–130. doi:10.1016/S0169-7439(01)00155-1.
- [52] I. Evrard, S. Legleye, A. Cadet-Taïrou, Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France, *Int. J. Drug Policy*. 21 (2010) 399–406. doi:10.1016/j.drugpo.2010.03.004.
- [53] S. Schneider, F. Meys, Analysis of illicit cocaine and heroin samples seized in Luxembourg from 2005-2010, *Forensic Sci. Int.* 212 (2011) 242–246. doi:10.1016/j.forsciint.2011.06.027.
- [54] N. Fucci, N. De Giovanni, N. De Giovanni, Adulterants encountered in the illicit cocaine market, *Forensic Sci. Int.* 95 (1998) 247–252. doi:10.1016/S0379-0738(98)00102-9.
- [55] T.M. Brunt, C. Nagy, A. Bücheli, D. Martins, M. Ugarte, C. Beduwe, M. Ventura Vilamala, Drug testing in Europe: monitoring results of the Trans European Drug Information (TEDI) project, *Drug Test. Anal.* 9 (2017) 188–198. doi:10.1002/dta.1954.
- [56] H. Stambouli, Chemical Profile of Cocaine Seizures and Its Adulterants in Morocco, *Forensic Sci. Addict. Res.* 2016 (2017) 2007–2010. doi:10.31031/FSAR.2017.01.000520.
- [57] É.D. Botelho, R.B. Cunha, A.F.C. Campos, A.O. Maldaner, Chemical profiling of cocaine seized by Brazilian federal police in 2009-2012: Major components, *J. Braz. Chem. Soc.* 25 (2014) 611–618. doi:10.5935/0103-5053.20140008.
- [58] E.M. Bohorquez Navarro, Dina Luz; Salcedo Mendoza, Jairo Guadalupe; Romero, EVALUACIÓN DE LA PRODUCCION DE GALACTO-OLIGOSACÁRIDOS (GOS) UTILIZANDO UNA β -GALACTOSIDASA A PARTIR DE LA LACTOSA DEL LACTOSUERO, Universidad de Sucre, 2016. doi:https://doi.org/10.3929/ethz-b-000238666.
- [59] T. Gnanasambandan, S. Seshadri, S. Gunasekaran, SPECTROSCOPIC AND QUANTUM CHEMICAL (HF/DFT) ANALYSIS ON LEVAMISOLE, *Int. J. Curr. Res.* 4 (2012) 324–332. <http://www.journalcra.com>.
- [60] E.B. Burgina, V.P. Baltakhinov, E. V. Boldyreva, IR Spectra of Paracetamol and Phenacetin. 1. theoretical and Experimental Studies, *J. Struct. Chem.* 45 (2004) 64–73. doi:10.1023/B.
- [61] National Center for Biotechnology Information. PubChem Database.

Lidocaine hydrochloride, CID=6314,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lidocaine-hydrochloride>
(accessed on Jan. 11, 2020), (n.d.).

- [62] National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Lidocaine, CID=3676, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lidocaine> (accessed on Jan. 11, 2020), (n.d.).
- [63] T.S. Grobério, J.J. Zacca, M. Talhavini, J.W.B. Braga, Quantification of Cocaine Hydrochloride in Seized Drug Samples by Infrared Spectroscopy and PLSR, *J. Braz. Chem. Soc.* 25 (2014) 1696–1703. doi:10.5935/0103-5053.20140164.

ANEXOS

Anexo A. Porcentajes de adulteración de la cocaína para preparación de curva de calibración

	COCAINA CLORHIDRATO/ BASE	FENACETINA	CAFEINA	LACTOSA	LEVAMISOL	LIDOCAINA	BICARBONATO DE SODIO
1	100%						
2	75%	25%					
3	75%		25%				
4	75%			25%			
5	75%				25%		
6	75%					25%	
7	75%						25%
8	50%	50%					
9	50%		50%				
10	50%			50%			
11	50%				50%		
12	50%					50%	
13	50%						50%
14	25%	75%					
15	25%		75%				
16	25%			75%			
17	25%				75%		
18	25%					75%	
19	25%						75%
20	0%	100%					
21	0%		100%				
22	0%			100%			
23	0%				100%		
24	0%					100%	
25	0%						100%
26	0%	15%	15%	15%	15%	15%	25%
27	25%	15%	15%	15%	10%	10%	10%
28	40%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
29	10%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
30	30%	35%	35%				
31	30%			35%			35%

Anexo B. Curva de calibración GC/MS

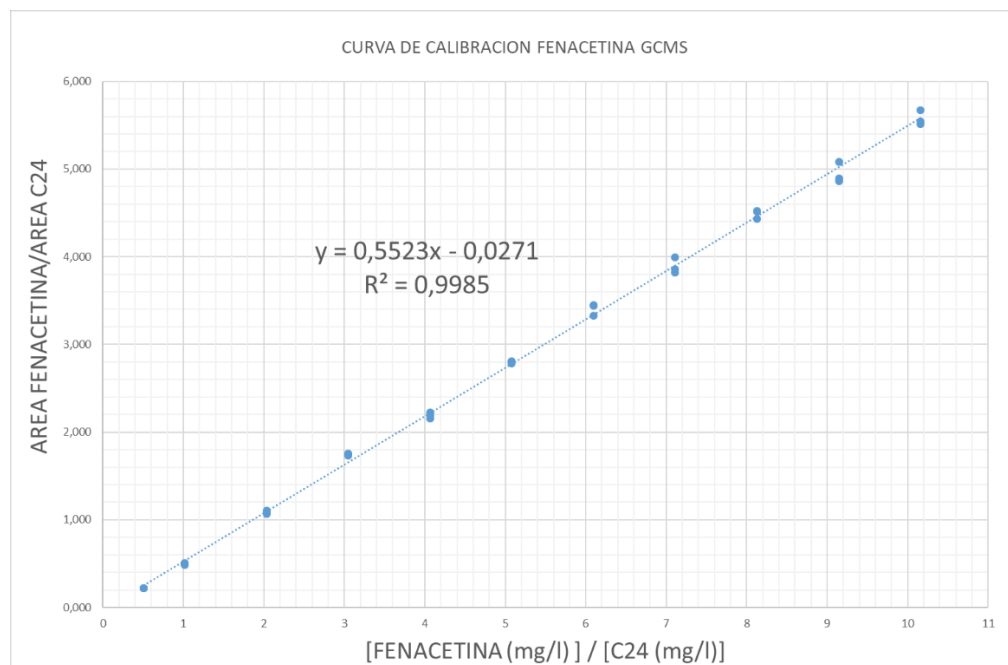


Figura 60. Curva de calibración de las muestras 1-150 por GC/MS para fenacetina

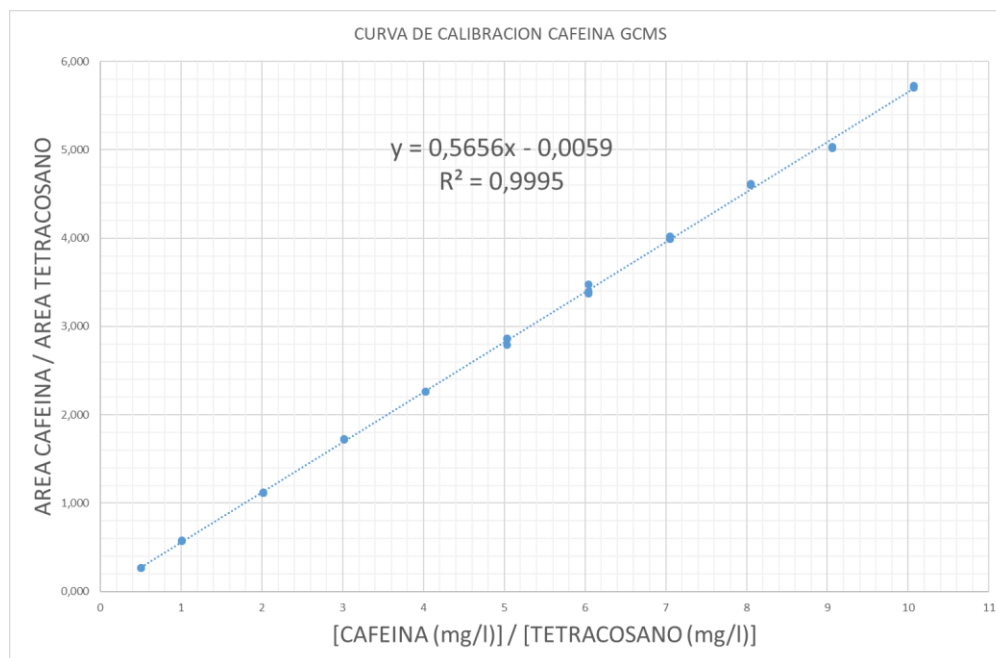


Figura 61. Curva de calibración de las muestras 1-150 por GC/MS para cafeína

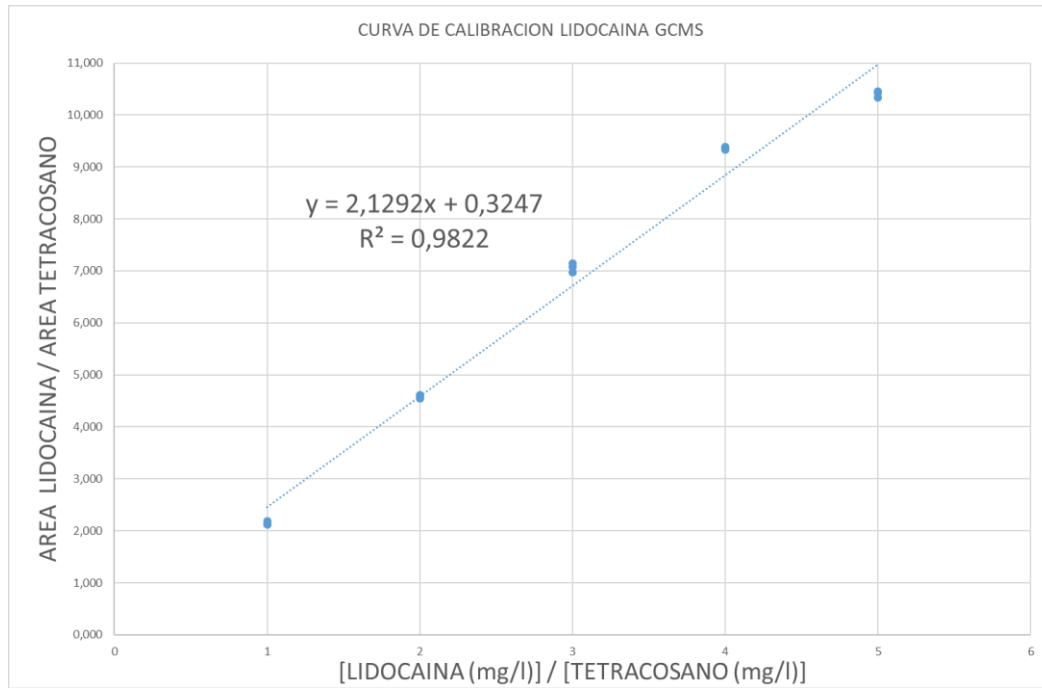


Figura 62. Curva de calibración de las muestras 1-150 por GC/MS para lidocaína

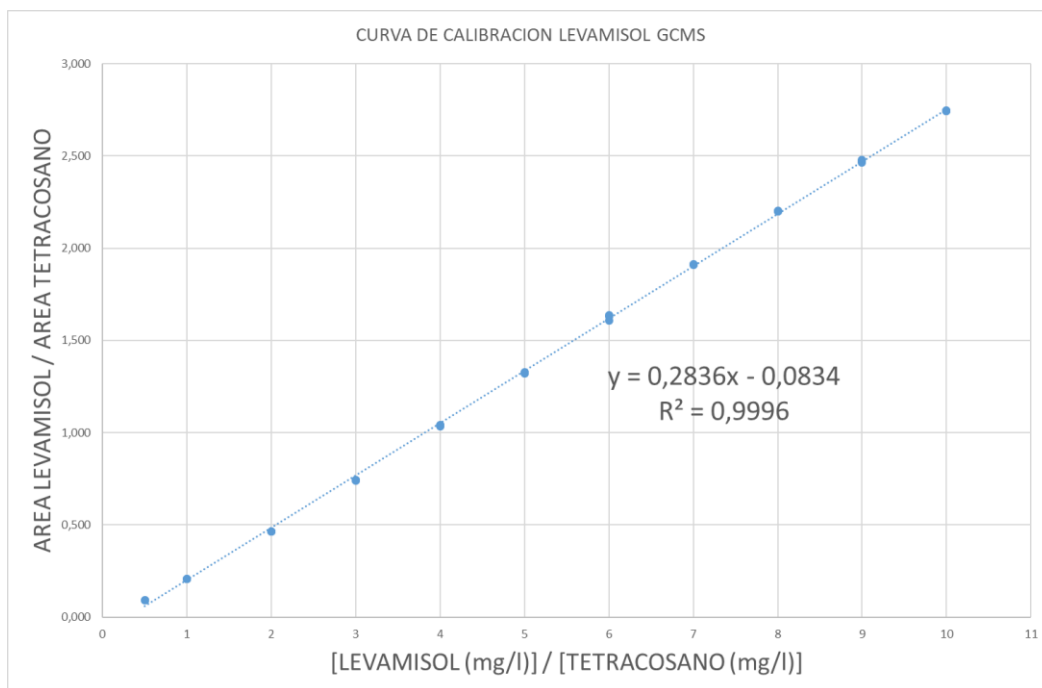


Figura 63. Curva de calibración de las muestras 1-150 por GC/MS para levamisol

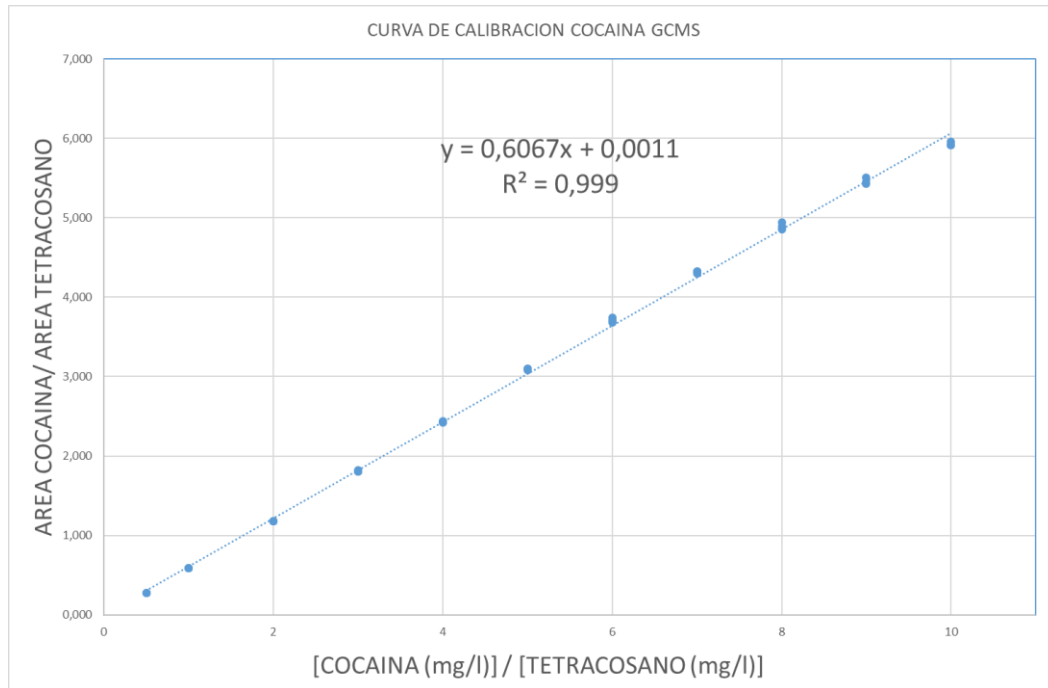


Figura 64. Curva de calibración de las muestras 1-150 por GC/MS para cocaína

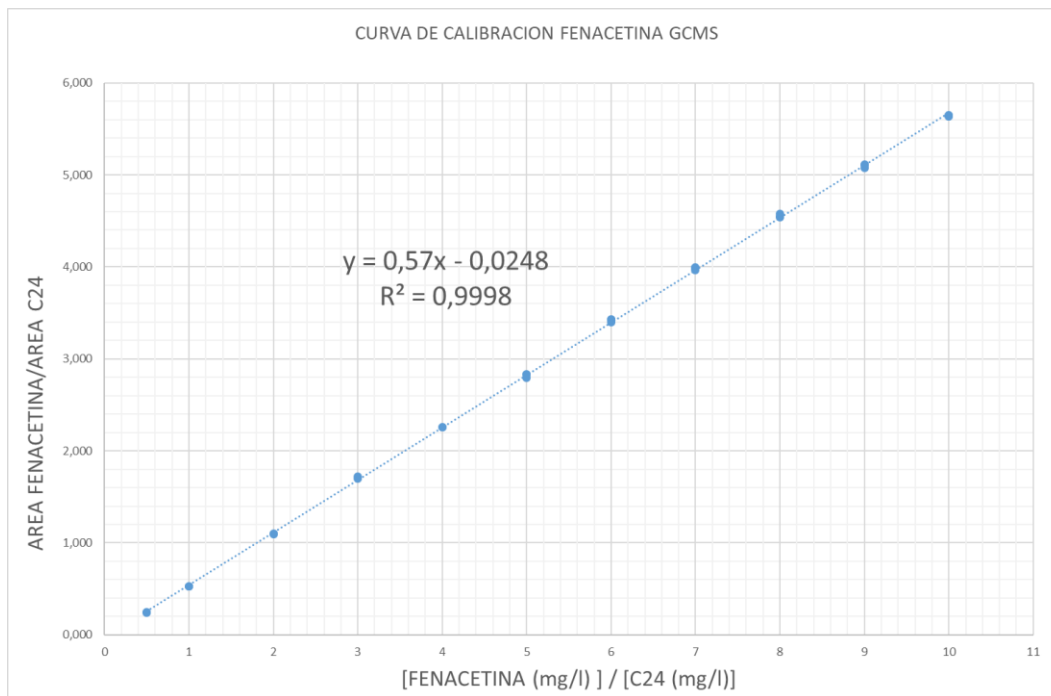


Figura 65. Curva de calibración de las muestras 151-400 por GC/MS para fenacetina

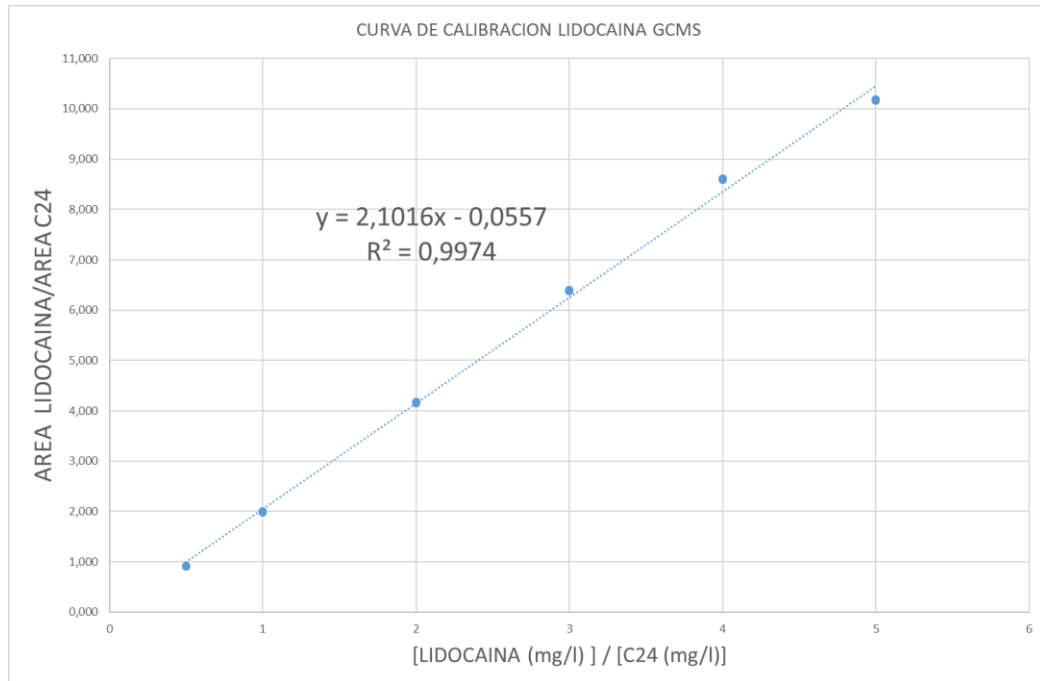


Figura 66. Curva de calibración de las muestras 151-400 por GC/MS para lidocaína

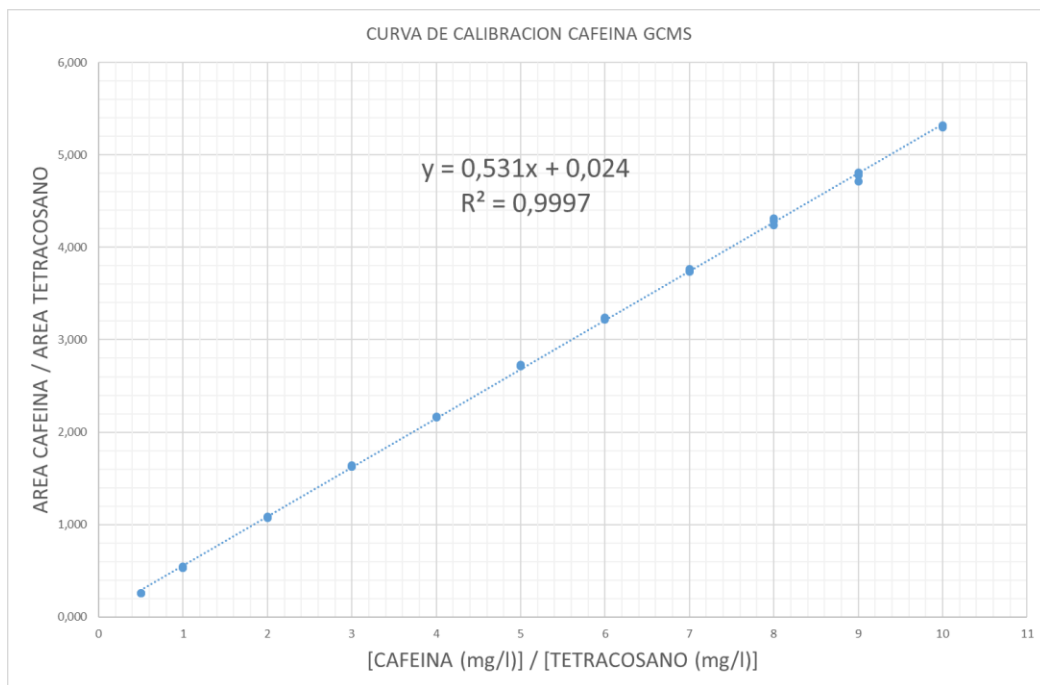


Figura 67. Curva de calibración de las muestras 151-400 por GC/MS para cafeína

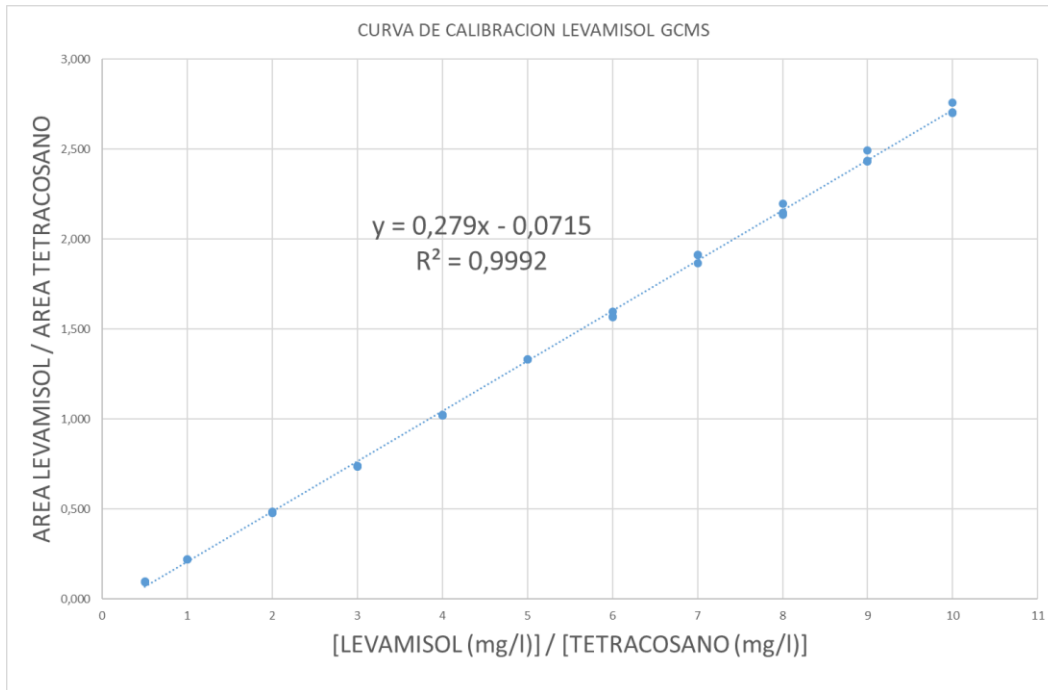


Figura 68. Curva de calibración de las muestras 151-400 por GC/MS para levamisol

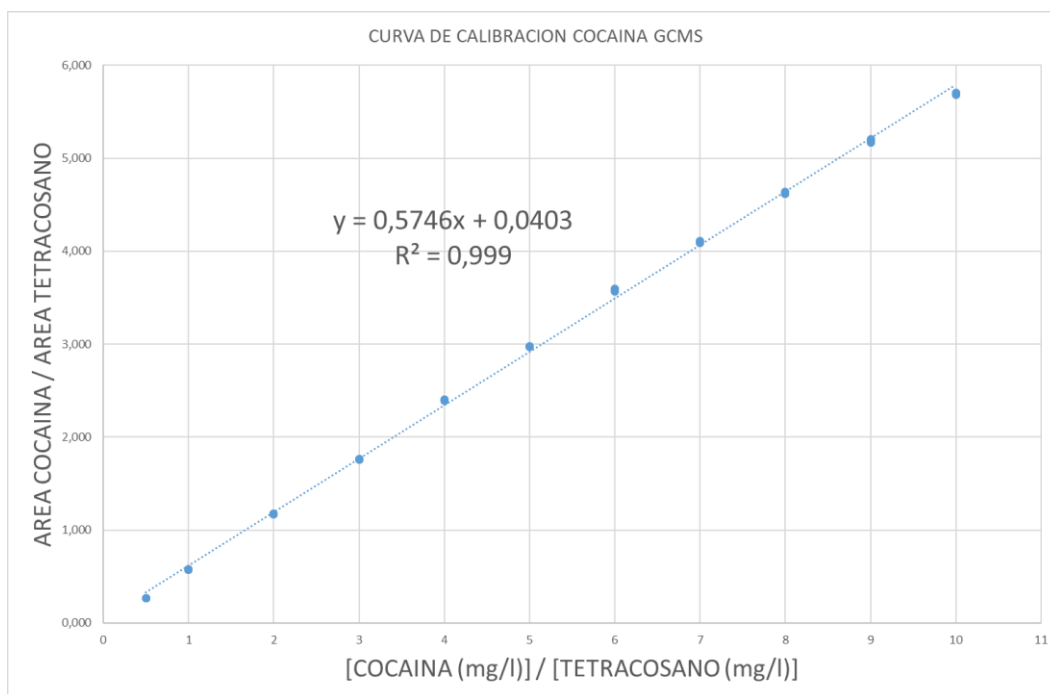


Figura 69. Curva de calibración de las muestras 151-400 por GC/MS para cocaína

Anexo C. Curvas de calibración modelo PLSR para cocaína base

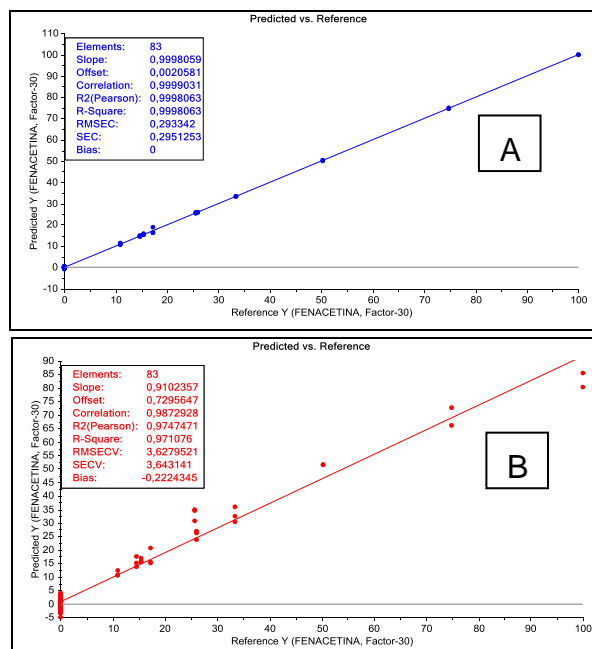


Figura 70. Curva de calibración (A) y validación (B) del modelo PLSR para fenacetina en mezcla con cocaína base

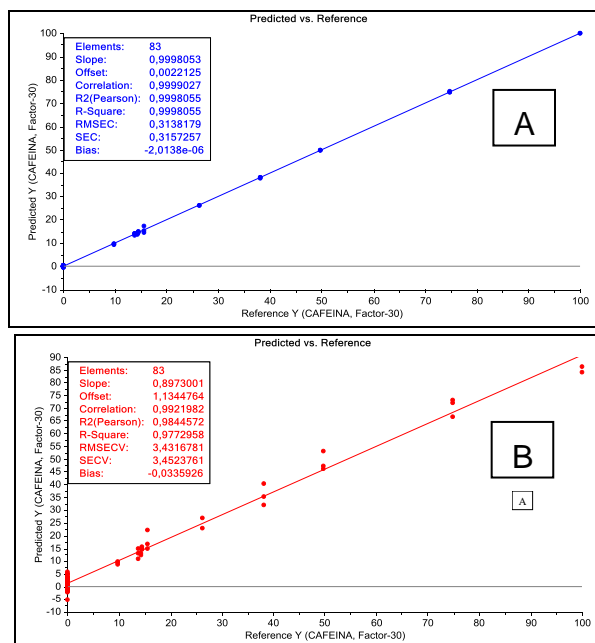


Figura 71. Curva de calibración (A) y validación (B) del modelo PLSR para cafeína en mezcla con cocaína base

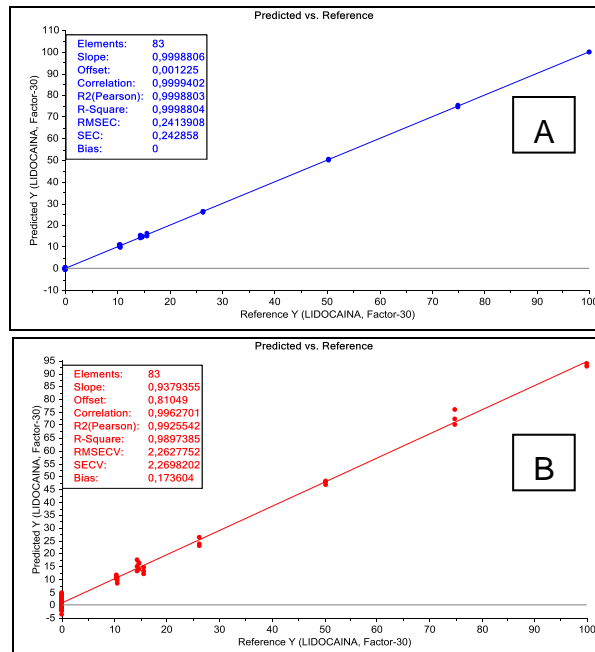


Figura 72. Curva de calibración (A) y validación (B) del modelo PLSR para lidocaína en mezcla con cocaína base

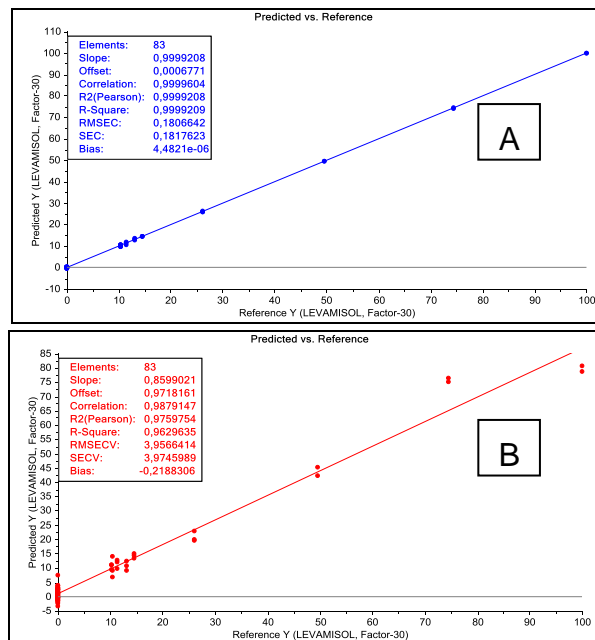


Figura 73. Curva de calibración (A) y validación (B) del modelo PLSR para levamisol en mezcla con cocaína base

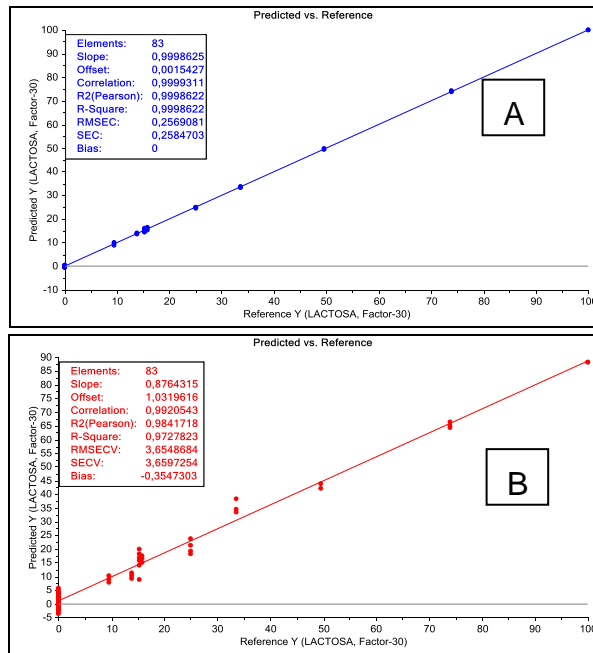


Figura 74. Curva de calibración (A) y validación (B) del modelo PLSR para lactosa en mezcla con cocaína base

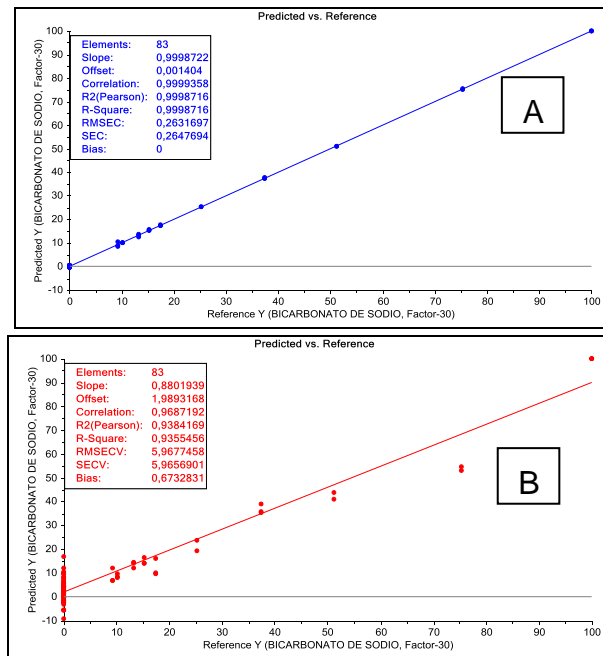


Figura 75. Curva de calibración (A) y validación (B) del modelo PLSR para bicarbonato en mezcla con cocaína base.

Anexo D. Curva de calibración para el modelo PLSR para cocaína clorhidrato

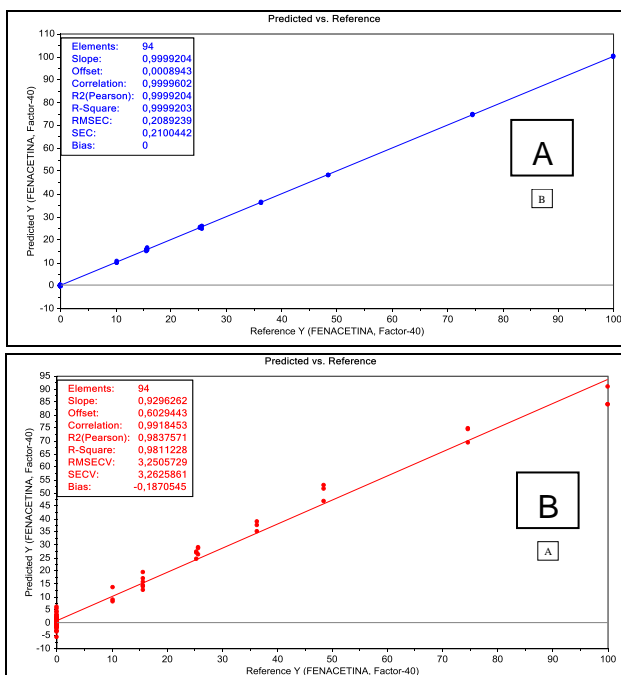


Figura 76. Curva de calibración (A) y validación (B) del modelo PLSR para Fenacetina en mezcla con cocaína clorhidrato

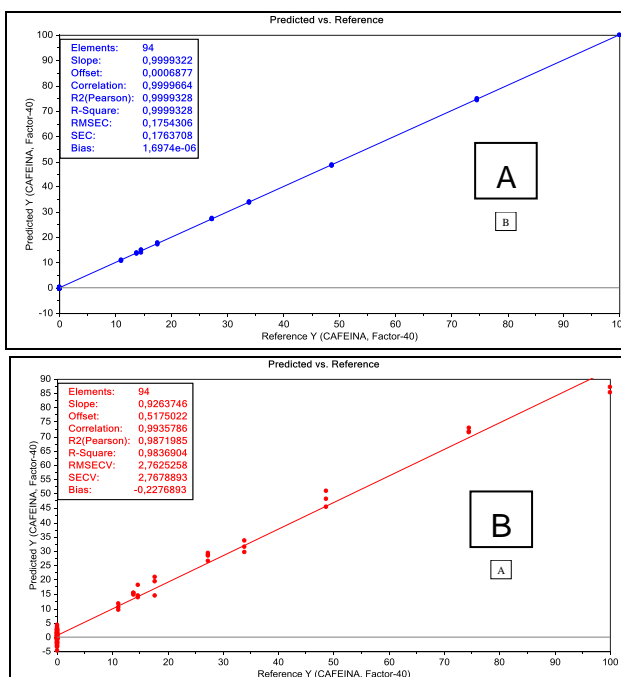


Figura 77. Curva de calibración y validación del modelo PLSR para cafeína en mezcla con cocaína clorhidrato

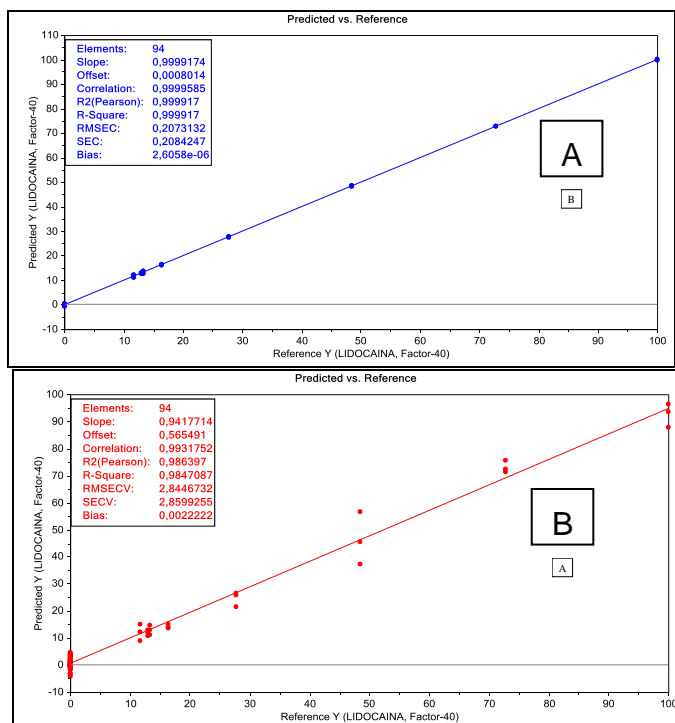


Figura 78. Curva de calibración y validación del modelo PLSR para lidocaína en mezcla con cocaína clorhidrato

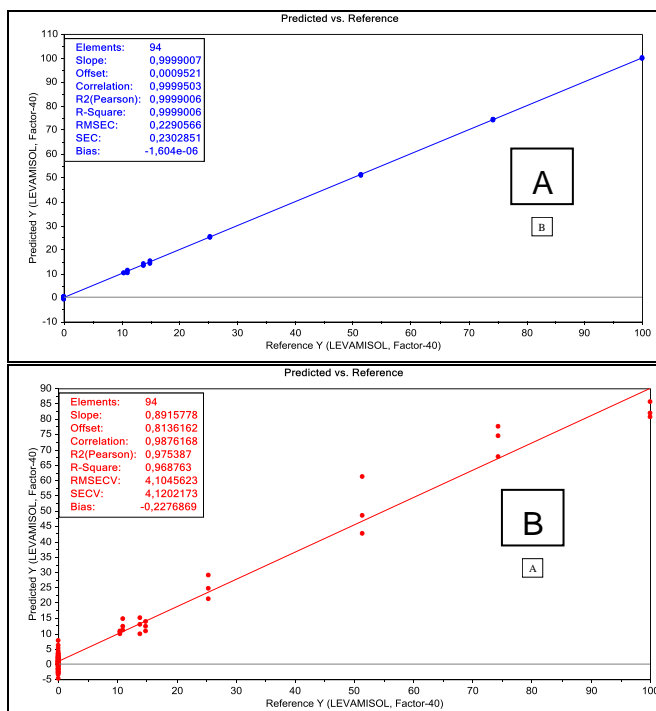


Figura 79. Curva de calibración y validación del modelo PLSR para levamisol en mezcla con cocaína clorhidrato

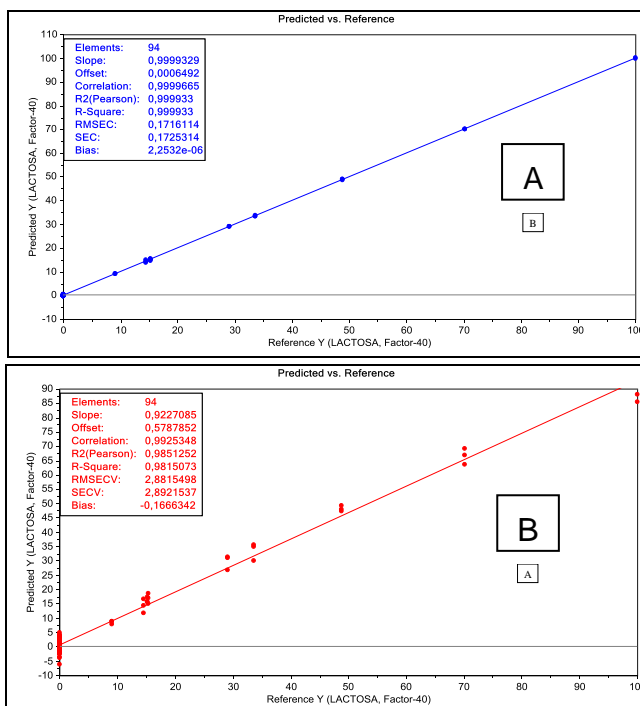


Figura 80. Curva de calibración y validación del modelo PLSR para lactosa en mezcla con cocaína clorhidrato

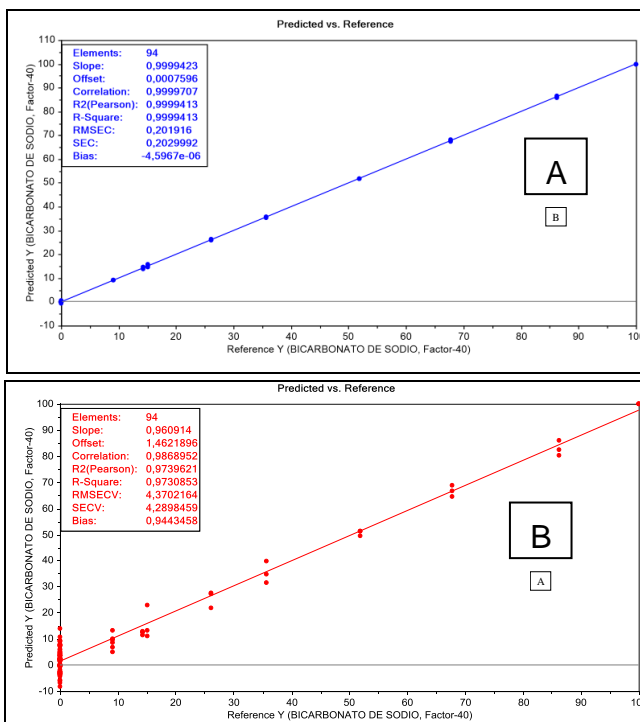


Figura 81. Curva de calibración y validación del modelo PLSR para bicarbonato de sodio en mezcla con cocaína clorhidrato

Anexo E. Clasificación de muestras de validación de Análisis Discriminante Lineal

	CB	CH	Tipo	CORRECTO
M101-1	-196,7269	-13,01411	CH	CH
M102-1	-5,128535	-219,6075	CB	CB
M103-1	-157,5623	-7,049248	CH	CH
M104-1	-4,115899	-163,2804	CB	CB
M105-1	-421,0846	-189,4319	CH	CB
M106-1	-4,639759	-177,9695	CB	CB
M107-1	-5,232702	-219,6931	CB	CB
M108-1	-2,025265	-176,9035	CB	CB
M109-1	-2,421378	-180,6679	CB	CB
M110-1	-185,327	-8,272194	CH	CH
M111-1	-134,4595	-9,852257	CH	MZ
M112-1	-2,932346	-188,9913	CB	CB
M113-1	-3,616504	-155,2978	CB	CB
M114-1	-28,81357	-80,00689	CB	MZ
M115-1	-2,484879	-178,3876	CB	CB
M116-1	-202,7321	-15,9901	CH	CH
M117-1	-35,97269	-91,0013	CB	CB
M118-1	-187,2398	-11,73389	CH	CH
M120-1	-219,1028	-16,19414	CH	CH
M121-1	-9,899611	-135,383	CB	CB
M122-1	-6,318577	-165,7475	CB	CB
M123-1	-179,0008	-5,94769	CH	CH
M124-1	-123,1917	-17,37576	CH	MZ
M125-1	-1,750121	-175,1537	CB	CB
M126-1	-4,922343	-182,2792	CB	CB
M127-1	-5,016968	-220,4768	CB	CB
M128-1	-273,7011	-49,85164	CH	CH
M129-1	-6,118101	-139,8325	CB	CB
M130-1	-2,926751	-173,847	CB	CB
M131-1	-315,7522	-132,4126	CH	CH
M132-1	-3,563651	-205,5387	CB	CB
M133-1	-199,7025	-23,83046	CH	CH

	CB	CH	Tipo	CORRECTO
M134-1	-4,878936	-166,8965	CB	CB
M135-1	-211,2811	-17,48194	CH	CH
M136-1	-161,9482	-15,8762	CH	CH
M137-1	-8,873431	-132,5442	CB	CB
M138-3	-132,3471	-73,56144	CH	CB
M139-1	-17,90367	-130,3391	CB	CB
M140-1	-17,32434	-158,4077	CB	CB
M141-1	-3,055958	-202,6356	CB	CB
M142-1	-4,823952	-205,6956	CB	CB
M143-1	-6,092532	-156,9604	CB	CB
M144-1	-5,375395	-167,4382	CB	CB
M145-1	-4,953372	-191,8096	CB	CB
M146-1	-15,28853	-154,3528	CB	CB
M147-1	-3,694649	-181,7865	CB	CB
M148-1	-3,903867	-192,4261	CB	CB
M149-1	-5,04067	-180,1914	CB	CB
M150-1	-5,07846	-164,0376	CB	CB
M151-1	-19,475	-111,4929	CB	CB
M152-1	-2,453267	-187,3961	CB	CB
M153-1	-5,386549	-205,5305	CB	CB
M154-1	-185,9092	-8,99945	CH	CH
M155-1	-4,130791	-171,3567	CB	CB
M156-1	-3,239088	-189,8696	CB	CB
M157-1	-215,7258	-18,59042	CH	CH
M158-1	-7,360215	-137,2322	CB	CB
M159-1	-9,503995	-150,9797	CB	CB
M160-2	-2,343255	-200,3677	CB	CB
M162-1	-6,642491	-232,2067	CB	CB
M163-1	-209,0281	-18,84208	CH	CH
M164-1	-180,732	-8,308974	CH	CH
M165-1	-168,1751	-7,074655	CH	CH
M166-1	-2,586284	-183,3807	CB	CB
M167-1	-8,055949	-146,6081	CB	CB
M168-1	-11,73077	-172,1476	CB	CB
M169-1	-189,2883	-12,40499	CH	CH

	CB	CH	Tipo	CORRECTO
M170-1	-261,9668	-38,97419	CH	CH
M171-1	-10,8021	-181,0557	CB	CB
M172-1	-11,27163	-170,8757	CB	CB
M173-1	-3,926744	-211,0383	CB	CB
M174-1	-5,3927	-208,6301	CB	CB
M176-1	-2,969167	-204,9248	CB	CB
M177-1	-2,567648	-205,5653	CB	CB
M178-1	-200,9019	-6,739769	CH	CH
M179-1	-193,4174	-20,21132	CH	CH
M180-1	-199,8315	-7,727566	CH	CH
M181-1	-2,724374	-173,9812	CB	CB
M182-1	-3,776847	-200,4222	CB	CB
M183-1	-216,4058	-48,91612	CH	CH
M184-1	-9,733782	-159,6716	CB	CB
M185-1	-161,0691	-13,22533	CH	CH
M186-1	-3,824415	-209,433	CB	CB
M187-1	-2,592103	-201,4934	CB	CB
M188-1	-6,561367	-190,1322	CB	CB
M189-1	-6,322006	-191,1724	CB	CB
M190-1	-49,44188	-90,10867	CB	CB
M191-1	-2,111118	-175,4892	CB	CB
M192-1	-3,279264	-180,6569	CB	CB
M193-1	-178,2174	-18,86937	CH	CH
M194-1	-2,826971	-189,3386	CB	CB
M195-1	-11,14908	-220,9622	CB	CB
M196-1	-166,7463	-5,238209	CH	CH
M197-1	-2,630125	-190,8405	CB	CB
M198-1	-167,5888	-17,47911	CH	CH
M199-1	-5,058488	-190,6486	CB	CB
M200-1	-1,198951	-172,4568	CB	CB
M201-1	-4,16169	-157,1981	CB	CB
M202-1	-4,453724	-190,3788	CB	CB
M203-1	-20,6295	-133,7325	CB	CB
M204-1	-213,3278	-66,32436	CH	CH
M205-1	-164,4174	-43,03183	CH	CH

	CB	CH	Tipo	CORRECTO
M206-1	-6,530436	-162,2589	CB	CB
M207-1	-108,9418	-38,68692	CH	CB
M208-1	-177,3416	-11,21884	CH	CH
M209-1	-167,9791	-4,940485	CH	CH
M210-1	-9,865685	-148,2617	CB	CB
M211-1	-4,471405	-171,9038	CB	CB
M212-1	-5,839588	-160,0362	CB	CB
M213-1	-10,77242	-165,0882	CB	CB
M214-1	-4,031891	-212,66	CB	CB
M215-1	-25,38652	-150,8662	CB	CB
M216-1	-4,023606	-169,2565	CB	CB
M217-1	-11,96021	-131,6393	CB	CB
M218-1	-1,799358	-166,3081	CB	CB
M219-1	-2,174054	-173,1094	CB	CB
M220-1	-2,908314	-171,2666	CB	CB
M221-3	-6,709522	-168,3329	CB	CB
M222-1	-388,833	-104,109	CH	CH
M223-1	-138,6837	-41,71807	CH	CH
M224-1	-175,5217	-7,632535	CH	CH
M225-1	-4,118389	-148,8803	CB	CB
M226-1	-189,8801	-19,216	CH	CH
M227-1	-205,6727	-7,71269	CH	CH
M228-1	-7,397295	-166,068	CB	CB
M229-1	-197,67	-377,6013	CB	CB
M230-1	-2,026635	-195,9497	CB	CB
M231-1	-8,308855	-206,3191	CB	CB
M232-1	-3,759578	-176,0267	CB	CB
M233-1	-2,052532	-187,1559	CB	CB
M234-1	-159,4862	-26,09997	CH	CH
M235-1	-3,615249	-186,0167	CB	CB
M236-1	-4,35757	-189,7784	CB	CB
M237-1	-4,012278	-181,0706	CB	CB
M238-1	-14,87743	-159,3359	CB	CB
M239-1	-151,9581	-23,65225	CH	CH
M240-1	-2,157272	-180,2997	CB	CB

	CB	CH	Tipo	CORRECTO
M241-1	-194,0931	-27,09965	CH	CH
M243-1	-2,581217	-196,6048	CB	CB
M244-1	-2,947295	-198,8867	CB	CB
M245-1	-3,714045	-202,6534	CB	CB
M246-1	-4,386686	-203,8504	CB	CB
M247-1	-162,7023	-6,7716	CH	CH
M248-1	-6,746295	-212,9022	CB	CB
M249-1	-5,616992	-134,6024	CB	CB
M250-1	-2,790645	-197,8162	CB	CB
M251-1	-5,018431	-168,1865	CB	CB
M252-1	-3,621479	-170,4839	CB	CB
M253-1	-41,48777	-97,71647	CB	CB
M254-1	-193,923	-10,34866	CH	CH
M255-1	-315,658	-70,88753	CH	CH
M256-1	-219,6799	-7,098812	CH	CH
M257-1	-6,082525	-151,9433	CB	CB
M258-1	-4,065789	-201,7008	CB	CB
M259-1	-14,19777	-141,3492	CB	CB
M260-1	-2,935761	-179,7333	CB	CB
M261-1	-2,08797	-183,5008	CB	CB
M262-1	-192,379	-7,003432	CH	CH
M263-1	-3,30681	-175,5463	CB	CB
M264-1	-4,021324	-174,427	CB	CB
M265-1	-159,401	-9,565182	CH	CH
M266-1	-2,833633	-180,1829	CB	CB
M267-1	-97,90914	-88,36878	CH	CB
M268-1	-4,114925	-220,7875	CB	CB
M269-1	-202,7327	-9,343314	CH	CH
M270-1	-9,11139	-127,8349	CB	CB
M271-1	-3,852311	-165,1996	CB	CB
M272-1	-177,805	-10,14443	CH	CH
M273-1	-6,113118	-160,4655	CB	CB
M274-1	-4,077421	-189,1431	CB	CB
M276-1	-7,194608	-187,6462	CB	CB
M277-1	-3,467237	-197,4154	CB	CB

	CB	CH	Tipo	CORRECTO
M278-1	-7,828908	-198,7363	CB	CB
M280-1	-153,6794	-9,315935	CH	CH
M281-1	-502,5134	-345,8649	CH	CH
M282-1	-2,896807	-202,5284	CB	CB
M283-1	-4,668173	-172,1565	CB	CB
M284-1	-4,169864	-190,2184	CB	CB
M285-1	-2,619895	-193,6967	CB	CB
M286-1	-63,91623	-68,64935	CB	CB
M287-1	-6,431591	-160,4004	CB	CB
M288-1	-5,880058	-188,8334	CB	CB
M289-1	-3,203097	-186,1702	CB	CB
M290-1	-4,899965	-181,5061	CB	CB
M291-1	-2,9226	-177,7365	CB	CB
M292-1	-3,308266	-184,2132	CB	CB
M293-1	-164,839	-10,12706	CH	CH
M294-1	-5,753368	-215,6347	CB	CB
M295-1	-3,212539	-186,2968	CB	CB
M296-1	-3,371115	-206,2744	CB	CB
M297-1	-179,6448	-9,212768	CH	CH
M298-1	-181,2746	-22,6033	CH	CH
M299-1	-178,5172	-28,01475	CH	CH
M300-1	-1,294388	-177,9296	CB	CB
M301-1	-3,332568	-164,7295	CB	CB
M302-1	-5,603897	-174,8225	CB	CB
M304-1	-4,606501	-189,829	CB	CB
M306-1	-121,4897	-30,8943	CH	CB
M308-1	-5,509782	-169,4986	CB	CB
M309-1	-4,770651	-194,1076	CB	CB
M310-1	-2,943924	-177,1968	CB	CB
M311-1	-155,7498	-13,11409	CH	CH
M312-1	-10,814	-145,4196	CB	CB
M313-1	-273,0215	-46,60001	CH	CH
M314-1	-21,72363	-99,28828	CB	CB
M315-1	-2,567282	-174,6112	CB	CB
M316-1	-1,457197	-170,7428	CB	CB

	CB	CH	Tipo	CORRECTO
M317-1	-182,5806	-8,014639	CH	CH
M318-1	-8,098825	-181,6463	CB	CB
M319-1	-179,0119	-8,622349	CH	CH
M320-1	-3,00549	-165,0016	CB	CB
M321-1	-3,576083	-207,2957	CB	CB
M322-1	-10,69509	-135,0143	CB	CB
M323-1	-184,3024	-8,201931	CH	CH
M324-1	-189,3726	-6,264473	CH	CH
M325-1	-3,547052	-186,4905	CB	CB
M326-1	-237,5416	-19,48085	CH	CH
M327-1	-184,5213	-11,31383	CH	CH
M328-1	-183,9269	-24,82434	CH	CH
M329-1	-11,01679	-134,2974	CB	CB
M330-1	-9,626686	-134,6655	CB	CB
M331-1	-3,278604	-190,8299	CB	CB
M332-1	-248,6351	-98,5171	CH	CH
M333-1	-3,476034	-179,7313	CB	CB
M334-1	-184,5811	-23,02942	CH	CH
M335-1	-179,8091	-9,178865	CH	CH
M336-1	-192,486	-11,98381	CH	CH
M337-1	-68,12762	-41,79557	CH	CH
M338-1	-35,99343	-125,9926	CB	CB
M339-1	-3,371763	-186,7198	CB	CB
M340-1	-6,856999	-186,3761	CB	CB
M341-1	-6,020991	-158,1514	CB	CB
M342-2	-173,6166	-8,183074	CH	CH
M343-1	-9,066613	-145,4573	CB	CB
M344-1	-4,922257	-156,1622	CB	CB
M345-1	-5,215225	-161,4199	CB	CB
M346-1	-2,399986	-173,3113	CB	CB
M347-1	-2,694074	-195,208	CB	CB
M348-1	-156,5103	-14,89956	CH	CH
M349-1	-5,351449	-220,2745	CB	CB
M350-1	-21,79668	-94,05524	CB	CB
M351-3	-5,061594	-180,9653	CB	CB

	CB	CH	Tipo	CORRECTO
M352-1	-3,11816	-187,9355	CB	CB
M353-1	-6,151402	-210,6606	CB	CB
M354-1	-3,95862	-215,6009	CB	CB
M355-1	-4,300031	-184,0637	CB	CB
M356-1	-2,54703	-179,4487	CB	CB
M357-1	-3,759055	-175,6048	CB	CB
M358-1	-4,10814	-172,8473	CB	CB
M359-1	-6,48857	-173,6224	CB	CB
M360-1	-4,517669	-213,963	CB	CB
M361-1	-5,900581	-186,7211	CB	CB
M362-1	-2,724458	-207,3761	CB	CB
M363-1	-4,413151	-186,8041	CB	CB
M364-1	-3,374643	-203,3056	CB	CB
M365-1	-5,480938	-184,2043	CB	CB
M366-1	-169,6144	-23,44787	CH	CH
M367-1	-208,5947	-12,03836	CH	CH
M368-1	-5,118687	-163,711	CB	CB
M369-1	-192,8358	-16,88742	CH	CH
M370-1	-2,940447	-189,5998	CB	CB
M371-1	-3,891761	-200,1339	CB	CB
M372-1	-184,2557	-7,898382	CH	CH
M373-1	-10,56421	-182,6232	CB	CB
M374-1	-4,681971	-158,6824	CB	CB
M375-1	-5,824409	-154,7429	CB	CB
M376-1	-4,174752	-198,2428	CB	CB
M377-1	-13,42889	-127,9293	CB	CB
M378-1	-4,719452	-206,2675	CB	CB
M379-1	-266,5135	-79,15823	CH	CB
M380-1	-3,035143	-188,4847	CB	CB
M381-1	-8,556564	-125,5462	CB	CB
M382-1	-4,712913	-199,7482	CB	CB
M383-1	-3,706697	-190,6566	CB	CB
M384-1	-5,821807	-185,5697	CB	CB
M385-1	-3,138402	-191,1792	CB	CB
M386-1	-3,553416	-189,3055	CB	CB

	CB	CH	Tipo	CORRECTO
M387-1	-6,471419	-217,2214	CB	CB
M388-1	-212,3489	-12,48852	CH	CH
M389-1	-181,1708	-4,936346	CH	CH
M390-1	-3,500871	-192,717	CB	CB
M391-1	-3,135863	-194,9122	CB	CB
M392-1	-2,736903	-206,3597	CB	CB
M393-1	-7,648539	-185,1107	CB	CB
M394-1	-2,478144	-167,6419	CB	CB
M395-1	-6,961436	-159,1604	CB	CB
M396-1	-173,9751	-7,260396	CH	CH
M397-1	-6,92416	-178,6396	CB	CB
M398-1	-6,54106	-167,5207	CB	CB
M399-1	-8,036637	-151,1374	CB	CB
M400-1	-4,577254	-217,4615	CB	CB