



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
CATEDRA DEL COMPONENTE DE INVESTIGACION
DR. JOSE RAFAEL LUNA**



**ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE UREA,
CREATININA EN ESTUDIANTES CONSUMIDORES DE *Cannabis sativa*,
PERTENECIENTES AL NÚCLEO MÉRIDA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS
ANDES.**

www.bdigital.ula.ve

Autor: Rosalba Caribay Murillo Guerrero

C.I: 19.487.421

Tutor: MSc. José Jacinto Rincón Vielma

Mérida, febrero de 2020



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
CATEDRA DEL COMPONENTE DE INVESTIGACION
DR. JOSE RAFAEL LUNA**



**ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE UREA,
CREATININA EN ESTUDIANTES CONSUMIDORES DE *Cannabis sativa*,
PERTENECIENTES AL NÚCLEO MÉRIDA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS
ANDES.**

www.bdigital.ula.ve

**Tesis de pregrado presentada como requisito para optar al Grado de
LICENCIADO EN BIOANÁLISIS**

Autor: Rosalba Caribay Murillo Guerrero

C.I: 19.487.421

Tutor: MSc. José Jacinto Rincón Vielma

Mérida, febrero de 2020

DEDICATORIA

La vida no es fácil, pero es más sencilla si hacemos lo que amamos y al lado de los más queridos.

Primeramente, quiero dedicarle este logro a mi Dios, Rey de Reyes y Señor de Señores, quien me dio la oportunidad de vida y el privilegio de este gran logro.

A mis padres quienes estuvieron conmigo en todo momento, apoyando mis decisiones, sueños, metas.

A mi hijo; mi motor, mi amor, mi alegría, quien me enseñó lo que es ser fuerte, y con su llegada me motivo a lograr todo lo propuesto.

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi Padre Celestial por la oportunidad de la vida, para poder lograr este sueño y llegar a este escalón.

Gracias a mis padres, Rosalba Guerrero y Roberto Murillo, por estar siempre a mi lado apoyándome en todo momento y con sus consejos y apoyo me ayudaron a cumplir este sueño.

Gracias a mi hijo Samuel Adrián Caicedo Murillo, por llegar a mi vida y ser mí apoyo de superación.

Gracias a mi esposo Edison Holguín, por su paciencia y apoyo.

Gracias a mi bello país, Venezuela que a pesar de las circunstancias pude llegar hasta este inicio de muchos sueños.

A mis hermanos, amigos y a todos aquellos que de una u otra manera me apoyaron.

Gracias a la Ilustre Universidad de los Andes y cada uno de los profesores que hicieron parte de mi formación.

A todos ellos mil gracias....

ÍNDICE GENERAL

VEREDICTO

DEDICATORIA.....	I
AGRADECIMIENTOS.....	II
ÍNDICE GENERAL.....	III
ÍNDICE DE TABLAS	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	V
ABREVIATURAS.....	VI
RESUMEN.....	VII
INTRODUCCIÓN	11
CAPITULO I.....	14
EL PROBLEMA.....	14
Planteamiento del Problema.....	14
Objetivos de la Investigación.....	17
Objetivo General.....	17
Objetivos Específicos.....	17
Justificación de la Investigación.....	17
Alcances y Limitaciones de la Investigación.....	19
Alcancesde la investigación.....	19
Limitaciones de la investigación.....	19
CAPITULOII.....	20
MARCO TEÓRICO.....	20
Antecedentes de la Investigación	20

Antecedentes Históricos	22
Antecedentes Teóricos.....	24
Historia de las Drogas.....	24
Cannabis sativa.....	26
Taxonomía Cannabis sativa.....	27
Características botánicas de Cannabis sativa.....	27
Distribución Geográfica del Cannabis	29
Variedades del Cannabis	29
a.- Cannabis Sativa	29
b.- Cannabis indica	30
c.- Cannabis ruderalis	31
Híbridos de Cannabis	32
Composición química de la Cannabis sativa.....	32
Propiedades físico químicas de la Cannabis sativa.....	33
Sistema endocannabinoide y receptores cannabinoides.....	33
Ligandos endógenos.....	35
Toxicocinética del Cannabi.....	36
Absorción y Administración de Cannabis sativa.....	36
Distribución de Cannabis sativa dentro del organismo.....	37
Biotransformación de Cannabis sativa.....	38
Eliminación de Cannabis sativa del organismo.....	39
Toxicodinamia del Cannabis	39
Efectos del consumo de la marihuana.....	40
Dependencia y síndrome de abstinencia	41
Síntomas de la intoxicación por Cannabis	42
Muestras para el análisis y detección de metabolitos de Cannabis sativa.....	43
Matriz sangre.....	43
Matriz orina.....	43

Definición de terminos.....	44
Psicotrópico.....	44
Estupefaciente	44
Persona consumidora	45
Parámetros bioquímicos	45
Tira de prueba rápida.....	45
Fundamento	45
Creatinina.....	47
Urea.....	47
Filtrado glomerular mediante la ecuación de Cockroft-Gault	47
Cocienteurea/creatinina.....	48
Marco Legal	49
CAPITULO III.....	50
MARCO METODOLÓGICO.....	50
Enfoque de la Investigación	50
Tipo de Investigación.....	50
Diseño de la Investigación	51
Población y Muestra.....	52
Selección del tamaño de la muestra	53
Criterios de inclusión.....	53
Criterios de exclusión	53
Sistema de Variables	53
Independiente	53
Dependiente.....	53
Hipótesis de la Investigación	55
Hipótesis Afirmativa.....	55
Hipótesis Nula.....	55

Hipótesis Alternativa.....	55
Instrumento de recolección de datos.....	55
Material utilizado en el análisis bioquímico	56
Procedimiento de la Investigación	56
Determinación de metabolitos en la orina	57
Determinación de creatinina	58
Determinación de Urea:	59
Tasa de filtrado glomerular mediante la formula de Cockcroft- Gault.	60
Cociente urea / creatinina.....	60
Flujograma de la metodología aplicada en el estudio	62
Diseño de análisis de los datos.....	63
CAPITULO IV.....	64
RESULTADOS Y DISCUCIONES.....	64
Análisis de los Resultados.....	64
Discusión de Resultados	68
CAPÍTULO V.....	70
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	70
Conclusiones	70
Recomendaciones.....	71
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	72
ANEXOS.....	79

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. <i>Cannabis sativa</i>	28
FIGURA 2. Variedad <i>Cannabis sativa</i>	30
FIGURA 3. Variedad cannabis indica.....	31
FIGURA 4. Variedad Cannabis indica.....	32
FIGURA 5. Receptores Cannabinoides.....	34
FIGURA 6. Localización de receptores CB1 Y CB2.....	34
FIGURA 7. Camino metodológico.....	62

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Información taxonómica del <i>Cannabis sativa L</i>	27
Tabla 2. Cuadro clínico por intoxicación con <i>Cannabis</i>	42
Tabla 3. Operacionalización del evento de estudio.....	54
Tabla 4. Estadísticos sobre la edad, talla y peso en ambos grupos de estudio.....	64
Tabla 5. Estadísticos de resultados de Concentraciones de Urea en grupos expuestos y no expuestos.....	65
Tabla 6. Estadísticos de resultados de Concentraciones de Creatinina en grupos expuestos y no expuestos.....	65
Tabla 7. Estadísticos de resultados de Concentraciones del filtrado glomerular mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.....	66
Tabla 8. Parámetros estadísticos de resultados en el aclaramiento de Cociente urea/creatinina.....	67

ABREVIATURAS

AEA: Anandamida

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

AKI: Lesión renal aguda

CB1: Receptor del sistema Cannabinoides endógeno 1

CB2: Receptor del sistema Cannabinoides endógeno 2

CBD: Cannabinol

CKD: Enfermedad renal crónica

EGFRcys: Estimación de la filtración glomerular de cistina

FSH: Hormona folículo estimulante

GH: Hormona gonadotropina

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LSD: Ácido Lisérgico

LH: Hormona Luteinizante

LOD: Ley Orgánica de Drogas

MDMA: Metilendioximetanafetamina

MDRD: Modificación de la dieta en la enfermedad renal

OVD: Observatorio Venezolano de Drogas

PRL: Prolactina

TFG: Tasa de filtración glomerular

THC: Tetrahidrocannabinol

THC-COOH: 11-nor-9-carboxi-tetrahidrocannabinol

TRH: Hormona liberadora de tiotropina

UNODC: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

SNC: Sistema Nervioso Central



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
CATEDRA DEL COMPONENTE DE INVESTIGACION
DR. JOSE RAFAEL LUNA



**ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE UREA,
CREATININA EN ESTUDIANTES CONSUMIDORES DE *Cannabis sativa*,
PERTENECIENTES A LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES NÚCLEO
MÉRIDA.**

**Tesis de pregrado presentada como requisito para optar al Grado de Licenciado en
Bioanálisis**

Autor: Rosalba Caribay Murillo Guerrero

Tutor: Ms. José Jacinto Rincón Vielma

RESUMEN

La marihuana es una droga lipofílica, tiene la capacidad de acumularse en el tejido adiposo y en las membranas lipídicas de las neuronas, afectando el sistema nervioso central (SNC) y los riñones a largo plazo. El objetivo de esta investigación fue determinar los parámetros bioquímicos de urea y creatinina en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa*, pertenecientes al núcleo Mérida de la Universidad de los Andes. El presente trabajo de grado contó con un diseño de investigación ex post facto la población estuvo representada por 38 estudiantes del género masculino, mientras que la muestra estaba constituida por 38 especímenes de suero y orina, los cuales fueron seleccionados y subdivididos en dos grupos; consumidores de Marihuana, integrado por 19 estudiantes, y 19 estudiantes que no hacen uso de la sustancia; A estos grupos se les realizó recolección de orina y punción venosa para obtener sangre total para la determinación de los parámetros bioquímicos, mediante los métodos de **inmuno cromatografía, colorimétrico Jaffe-cinético, cinético UV (ureasa)**. Los datos cuantitativos se representaron a través de tablas, mostrando que no hay diferencia estadísticamente significativa en los parámetros evaluados y al comparar los grupos (urea: estudiantes expuestos: $30,83 \pm 5,3$ mg/Dl., estudiantes no expuestos: $26,79 \pm 2,8$ mg/Dl., creatinina: estudiantes expuestos: $1,17 \pm 0,13$ mg/dl., estudiantes no expuestos: $1,15 \pm 0,14$ mg/dl. La concentración del filtrado glomerular en orina: estudiantes expuestos $124,5 \pm 10,9$ ml/min. /173m², pacientes no expuestos : $128,0 \pm 11,9$, Relación urea/ creatinina estudiantes expuestos: $26,25 \pm 3,44$ mg/dl. Pacientes no expuestos $18,18 \pm 5,32$ mg/Dl). Sin embargo, estos resultados permiten inferir que durante una exposición crónica al consumo de marihuana (teniendo en cuenta que los pacientes cuentan con el factor protector de la edad) puede ocasionar un daño renal en el individuo expuesto.

Palabras clave: *Cannabis sativa*, marihuana, droga, riñones, parámetros bioquímicos

INTRODUCCIÓN

Tras el uso del cigarrillo y el alcohol el *Cannabis* es una de las sustancias de mayor consumo a nivel mundial. El cáñamo como también es conocida la marihuana es una sustancia que se ha usado desde tiempos remotos; haciendo referencia a nuestros antepasados, la planta se ha distribuido por todo el mundo con sus inicios en Asia, se ha utilizado con diferentes fines además de estar relacionado con la cultura. Las sustancias psicoactivas integradas en esta planta se usaban con diferentes objetivos como: remedios, realizar rituales que los hiciera sentir o tener alguna conexión con sus dioses, además de elaborar prendas de vestir, cuerdas, papel, hacer aceites como el hachís, alimentos y diversión **(Leal y cols 2018)**.

En América, el *Cannabis* se introdujo con la llegada de Cristóbal Colón, quien le daba distintas utilidades en sus embarcaciones como cuerdas, redes, velas y otros. Por otro lado, Hernán Cortes en México la utilizó para mejorar la economía y se siguió utilizando con fines medicinales. De esta manera, se fue extendiendo el uso de la sustancia por todo el mundo **(Ferrer Chema 2005)**. En la actualidad el *Cannabis* y sus derivados son utilizados con mayor frecuencia por la población joven, de manera de calificar y ser aceptados en una sociedad influenciada por el consumo de esta sustancia como refiere el Observatorio Chileno de Drogas en el boletín 2018: infiere: que el uso de marihuana es una puerta de entrada al mundo de otras sustancias más fuertes como la cocaína o pasta base entre otras.

Si bien, el uso de *Cannabis* varía dependiendo del país y la legalización que tenga esta sustancia. En Venezuela, el tema de la legalización de la marihuana sigue siendo un tabú, el cultivo, posesión, venta y consumo de esta sustancia en este país aún es penalizado como lo indica la Ley Orgánica de Drogas en el Capítulo I, de los delitos cometidos por la delincuencia organizada y de las penas, Artículo 149 tráfico y el Capítulo II delitos comunes, Artículo 153 posesión ilícita **(Ley orgánica de drogas 2010)**.

El uso indiscriminado de la marihuana puede causar efectos psíquicos principalmente. Sin embargo, la alteración que pueda causar está a nivel renal se mide mediante los parámetros bioquímicos como urea, creatinina y filtrado glomerular, que se definen como sencillos análisis de sangre que permiten medir la función renal **(Bilbao y col. 2009)**. Aún no se encuentra información precisa en que la marihuana natural pueda afectar de manera evidente el sistema renal, si bien la industria y el comercio de esta sustancia ha aumentado notoriamente hasta llegar a la producción de cannabinoides sintéticos o también denominados marihuana sintética o hierba falsa, la cual sí presenta un gran riesgo de daño cerebral y renal **(Instituto Nacional de Drogas de Abuso. 2018)**.

Dicho proyecto de investigación ha sido estructurado en 5 Capítulos. El Capítulo I denominado El Problema, contiene los siguientes elementos: Planteamiento del Problema, Justificación e Importancia, Objetivos, Alcances y Limitaciones de la Investigación. El Capítulo II Marco Teórico, que abarca: Trabajos Previos, Antecedentes Históricos, Bases Teóricas y Operacionalización del Evento de Estudio. El Capítulo III Marco Metodológico comprende los siguientes puntos: Tipo de Investigación, Diseño de la Investigación, Población y Muestra, Instrumento de Recolección de Datos, Procedimientos de la Investigación y Diseño de Análisis. El Capítulo 4 Resultados y Discusión y finalmente el Capítulo 5 Conclusiones y Recomendaciones.

El objetivo de esta investigación fue determinar los parámetros bioquímicos de urea y creatinina en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa*, pertenecientes al núcleo Mérida de la Universidad de los Andes desde febrero de 2017- agosto de 2018. La metodología implementada en esta investigación estuvo representada por la recolección de muestras biológicas de sangre y orina de individuos pertenecientes a la comunidad estudiantil de la Universidad de los Andes y que afirmaban ser consumidores activos de *Cannabis sativa*, posteriormente se realizó la identificación y confirmación analítica de las muestras para determinar la presencia de THC, quien es el metabolito activo y responsable de la actividad toxicológica de la droga, para luego

hacer el análisis de los parámetros bioquímicos y determinar el daño causado a nivel renal.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

El uso de drogas, está ligado a la historia de la humanidad. Si cualquier individuo hace memoria, no conseguirá razonar de manera consciente quien fue la primera persona que le habló sobre el uso o consumo de drogas. Ahora bien, **(Slapak y Grigoravicius, 2007)**, refieren al respecto que las culturas antiguas usaban sustancias embriagantes para fines medicinales, afrodisíacos y para hacer rituales a sus dioses, empleando una serie de plantas que contenían principios psicoactivos. Este consumo estaba asociado a la cultura y hoy en día se ve influenciado por el entorno en el que se encuentra el individuo.

El consumo de drogas a nivel mundial cada día va en ascenso. Según el informe Mundial de Drogas 2015 de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), existe alrededor de 246 millones de personas que consumieron alguna sustancia ilícita en el 2013. Una de las drogas que prevalece es el consumo de la marihuana (*Cannabis sativa*), la cual sigue siendo la sustancia de mayor uso a nivel mundial, especialmente por adolescentes.

En los últimos años (2012-2016) el consumo de esta droga ha ido en aumento, sobre todo en regiones del oeste y centro de África, Europa Occidental y Central, Oceanía y América del Norte. Algunos países europeos han desarrollado excelentes técnicas de cultivo de la planta de *Cannabis*, además de modificaciones genéticas que permiten elevar el número de cosechas y la concentración de su principal componente activo el D-9-tetrahidrocannabinol, lo que genera un rendimiento óptimo y potencial de la planta.

(Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el delito, 2015).

Cabe destacar que, en Latinoamérica, en el año 2013, según Garat (2015), el Poder Legislativo Uruguayo legaliza la marihuana, a partir de una iniciativa del Poder Ejecutivo encabezado por el presidente José Mujica. Fue el primer país en legalizar la venta y el consumo de marihuana, luego aplicaron el uso medicinal de la misma, todo esto trajo como consecuencia un debate en la comunidad científica debido a la opinión sobre los daños que ocasiona la marihuana, como déficit de atención, memoria y aprendizaje, sin embargo, otros indicaban el uso terapéutico en varias enfermedades como el cáncer, epilepsia, esclerosis múltiple, entre otras. Luego se sumaron al permiso de la manipulación y uso, otros países como Colombia, Argentina, Washington y Colorado. En Chile el consumo personal es permitido, pero su cultivo es ilegal.

Por otra parte, respecto al consumo de sustancias psicoactivas, es importante señalar que el uso cada vez es mayor y con ello los efectos y alteraciones en el organismo. La industria y el comercio de estas sustancias cada vez es mayor y el auge por las drogas sintéticas van aumentando constantemente, si bien la creciente popularidad del *Cannabis* sintético ha hecho que la sociedad se vea atraído por estas sustancias que brindan un mayor placer sin tener en cuenta que el riesgo de intoxicación, daño cerebral, renal entre otros es tres veces mayor al de usar *Cannabis* natural, aunado a esto la dependencia a estas sustancias también aumentan. Estos productos se conocen en el mercado como “Spice, K2, Manba negra otros” **(Calderón, 2017).**

Sin embargo, es necesario conocer los cambios que puede experimentar el cuerpo y como se ve alterada la conducta del individuo al hacer uso de estas sustancias. Son muchos los estudios que revelan el daño que ocasiona el uso de drogas a nivel del sistema nervioso central a corto y largo plazo; estos daños se encuentran implicados en el proceso de aprendizaje y memoria; además de poder estar relacionada en otras alteraciones como problemas pulmonares, cardiovasculares, reproductivos, teratógenos y oncológicos, sin embargo, aún no se vincula directamente el uso de la marihuana con el cáncer. Igualmente, el abuso y dependencia, para los que es necesario el uso de la marihuana, trae como consecuencias daños sobre la salud mental, incluyendo la esquizofrenia, la depresión, ansiedad y en algunas ocasiones

pensamientos suicidas además de daño renal (**Torres. 2012**).

Según el observatorio Venezolano de Drogas (OVD), responsable del sistema de información orientado a la investigación y monitoreo de las drogas, en el estudio nacional de drogas de población general en el 2011, en el marco del Plan Nacional Antidrogas 2009-2013, pudieron determinar lo siguiente:

... el *Cannabis sativa* (marihuana) es una de la droga ilícita más consumida en el país, estimándose que 229.336 personas con edades entre 12 y 65 años la consumen, lo que representa que un 1,08% de la población mantiene patrones de consumo de marihuana, de esta población de personas consumidoras, 135.045 es decir, el 0,61% de la población se encuentra en situación de dependencia a la droga. Cabe destacar es la segunda droga más consumida en el país (**Revista de balance de la lucha Nacional Antidroga en Venezuela ONA, 2011**).

Es necesario señalar que numerosos estudios se han realizado a escala internacional, nacional y local sobre los efectos que causa el uso de *Cannabis sativa*, en la salud física, psicológica y social del consumidor, sin embargo investigaciones que indiquen daño renal no se han encontrado aún, es por ello que es importante evaluar si esta droga es capaz de causar alguna alteración a nivel del sistema renal, por medio del análisis de los parámetros bioquímicos de Urea, Creatinina y filtrado glomerular, en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa*, debido a que, por medio de estas pruebas se puede determinar si existe algún daño renal y poder contribuir al diagnóstico de la enfermedad, o daños a largo plazo.

Por lo anteriormente expuesto, la presente investigación se inclinó a realizar un análisis de los parámetros bioquímicos de urea y creatinina en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa*, perteneciente a la universidad de los Andes, núcleo Mérida. Esta investigación propone las siguientes interrogantes:

¿Existirán diferencias significativas entre el grupo control y grupo expuesto con respecto a los parámetros bioquímicos de Urea, Creatinina y filtrado glomerular de los estudiantes consumidores de *Cannabis sativa* de la Universidad de los Andes, núcleo Mérida?

¿Cuál es la variación estadística de los analitos de Creatinina y Urea en los

pacientes consumidores de *Cannabis Sativa* de la Universidad de los Andes, núcleo Mérida?

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Analizar los parámetros bioquímicos de Urea y Creatinina en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa*, pertenecientes a las de la Universidad de los Andes, núcleo Mérida entre el período de febrero de 2017 -agosto de 2018.

Objetivos Específicos

- Cuantificar los parámetros bioquímicos de Urea y Creatinina en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa*, pertenecientes a la Universidad de los Andes núcleo Mérida.
- Determinar las diferencias significativas entre el grupo de estudio expuesto y no expuestos en referencia a las pruebas bioquímicas urea creatinina y filtrado glomerular.
- Comparar las concentraciones de Urea y Creatinina del grupo expuesto difiere estadísticamente con los valores de referencia para la urea y la creatinina del grupo no expuesto.

Justificación de la Investigación

El fenómeno del uso de marihuana en la sociedad en su mayoría es eludido, se sabe que existe y que el mayor porcentaje de los que hacen uso de ella son los jóvenes, la

información que se tiene de esta sustancia es poca y por esta razón la comprensión del tema es difícil en algunas situaciones, lo que origina que existan prejuicios sobre ella y evade el interés de muchos de estudiar los efectos que pueda causar en el organismo del ser humano. En la actualidad la emplean con fines recreacionales, influenciados por la sociedad en la que el individuo consumidor se encuentra.

Tal y como lo expresa Villanueva (2010):

En algún momento la marihuana fue determinada como una droga que causaba daño, en estudios recientes se ha podido demostrar que esta tiene actividad psicoactiva y es capaz de causar alteraciones a nivel del sistema nervioso central, principalmente en el hipocampo, específicamente en el núcleo accumbens, bloqueando receptores como la anandamida (AEA) inhibiendo las funciones normales de las mismas y elevando los niveles de dopamina, lo que justifica que la marihuana causa dependencia, alterando la memoria a corto plazo y dificultando la realización de tareas complejas, además de cambiar la conducta del individuo.

Por consiguiente, el THC es el principal componente psicoactivo de la marihuana, responsable de los efectos nocivos y agudos en la salud del individuo consumidor, siendo capaz de interactuar con los receptores del sistema cannabinoide endógeno (CB1, CB2). El uso de esta sustancia se encuentra asociado a la práctica de relaciones sexuales sin protección, lo que aumenta el riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual, incluido el VIH, aunado a esto el consumo de esta droga puede desencadenar la posibilidad de que el individuo haga uso de otras sustancias psicoactivas, que repercutan en el organismo causando un daño mayor.

Además, se ha demostrado que la marihuana es una droga lipofílica (soluble en grasa), es por ello que la misma tiene la capacidad de acumularse en el tejido adiposo y en las membranas lipídicas de las neuronas, afectando el sistema nervioso central (SNC); puede permanecer en el cuerpo por un largo periodo de tiempo, dependiendo además de la dosis suministrada. El uso de esta sustancia puede alterar y dañarlos riñones, ya que esta sustancia es reabsorbida por lo tanto su excreción es lenta. Lo anterior sustenta la razón de ser de esta investigación, basando su enfoque en el análisis de los parámetros bioquímicos de creatinina y urea en consumidores de esta sustancia **(Hollister y cols. 1981)**.

Cada uno de los argumentos presentados en los párrafos anteriores, impulsaron el

interés de la investigadora a realizar un estudio que permitió no solo hacer una investigación experimental, sino también haber aplicado pruebas de laboratorio en pacientes que avalan la teoría presentada por autores en alteraciones biológicas y conductuales. No obstante, la intención del presente trabajo se centró entonces en analizar la variación de los parámetros bioquímicos de Creatinina y Urea en consumidores de *Cannabis sativa* pertenecientes al núcleo Mérida de la Universidad de los Andes.

Alcances y Limitaciones de la Investigación

Alcances de la investigación

Como indica **Hernández, Fernández y Baptista (2014)**, cuando se habla del alcance de una investigación no se debe pensar en el estudio o modelos que se usan para llevar a cabo dicha investigación, ya que más que una relación ordenada de cosas, lo que indica dicho alcance es lo que se espera obtener del estudio. Según estos autores el alcance puede ser 1.) Descriptivo 2.) Correlacional 3.) Explicativo 4.) Explorativo. El alcance de la presente investigación permitió determinar mediante un estudio correlacional, si existía una diferencia en los parámetros bioquímicos de urea, creatinina y filtrado glomerular de los estudiantes consumidores de *Cannabis sativa* de la Universidad de los Andes, núcleo Mérida, con el fin de contribuir en el diagnóstico de algunas patologías provocadas por el uso de estas sustancias psicoactivas, y lograr alertar a la comunidad del daño que este puede acarrear sobre la salud física, mental y espiritual.

Limitaciones de la investigación

En cuanto a las limitaciones de esta investigación se manejaron las siguientes:

- ✓ Conseguir a los individuos consumidores específicamente de *Cannabis sativa*
- ✓ Obtener los especímenes en las cantidades necesarias para el análisis de los

analitos, además del manejo de los equipos de trabajo.

- ✓ La dificultad y carencia de algunos reactivos necesarios para llevar a cabo dicha investigación.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

Antecedentes de la Investigación

Julie. H ishida y cols (2017), evidenciaron en su artículo “**consumo de marihuana y tasa de filtración glomerular en adultos jóvenes**”, cuyo objetivo fue evaluar la tasa de filtración glomerular estimada en adultos jóvenes con alteración coronaria (es decir eGFR >60 ml/ min. por 1,73m²). Se evaluaron parámetros bioquímicos como la tasa de filtración glomerular estimada por cystatina C y la relación de albúmina/creatinina en orina, para investigar la asociación entre el uso actual y acumulativo de marihuana y así determinar el daño renal.

Asimismo, se pudo evidenciar que la tasa de filtración glomerular estimada por cystatina C (eGFRcys) en las personas con uso anterior o actual de marihuana fue de (eGFRcys): 111ml/ min. / 173m², y la albúmina prevalente, pudiéndose concluir que el uso anterior o actual de marihuana no se asoció significativamente con el cambio de (eGFRcys) o albuminurias prevalentes.

Por otro lado, **Park y cols (2017)**, de la asociación americana de nefrología realizaron una investigación “**los cannabinoides y el riñón: efectos en la salud y la enfermedad**” con cannabinoide sintético, en la cual dieron a conocer que la activación de los receptores CB1 Y CB2 que se encuentran en gran parte del cuerpo, incluyendo el riñón puede que no esté involucrado en la AKI: lesión renal aguda o bien CKD: enfermedad renal crónica, por lo que se necesita más estudios para poder relacionar esta patología con el uso de cannabis sintético.

Antecedentes Históricos

El *cannabis sativa* es originario de China, sin embargo, su distribución se fue expandiendo hasta llegar al continente asiático y a la India. Los manuscritos más antiguos que se han encontrado sobre el consumo de esta sustancia según Zuardi (2006):

... se atribuyen al emperador chino ShenNung en 2727 a.C, este hacía referencia sobre las aplicaciones médicas del *Cannabis*, en cuanto a las características curativas de algunas enfermedades, incluida la malaria. En la India el *Cannabis* era empleado para rendir tributo a los dioses, la misma fue nombrada en los vedas sagrados, manuscritos del hinduismo, donde le rendían culto a la planta por lo que la nombraron fuente de felicidad y vida, la consideraban sagrada y la relacionaron con el dios Shiva, además de atribuirle beneficios para mejorar la agilidad mental y como potenciador sexual, se usaba en ceremonias religiosas y sociales, su uso en cuanto a la medicina estaba estrechamente relacionado con la religión.

El consumo del cáñamo fue empleado con frecuencia en algunas sectas islámicas, debido a la función psicoactiva. En Egipto y Judea muy probablemente fue usada esta sustancia, aunque no se sepa con exactitud su nombre en aquel tiempo, refieren **Ramos y Fernández (2000)**, al respecto:

“... en Egipto se decía que el jeroglífico “smsm.t” correspondía al termino *Cannabis*, aunque unos autores consideran que allí no fue conocida la planta, otros hacen referencia a que la misma se utilizaba en los inciensos mezclados con otras plantas y que además se empleaba como bebida en la prevención de la hemorragia durante el parto, al igual que en tratamientos para los ojos y como ungüentos en vendajes.

En cuanto a Judea, se describe que el imperio asirio que la domino durante un largo período de tiempo, empleaba esta sustancia como droga o como medicamento. En Grecia y Roma se cultivaba el cáñamo y se empleaba como fibra para la fabricación de velas y cuerdas. Ramos y Fernández (2000) acotan al respecto:

Los médicos griegos conocieron sus propiedades y la empleaban como medicina para algunas ulceraciones, el naturalista romano Plinio en su obra *Nature Historiarum Libri XXXVII* la describe como una sustancia que

alivia una serie de dolores y enfermedades. Además de este, Dioscórides quien ejercía como médico en el ejército romano, estudio la planta y hacía referencia a dos tipos de *Cannabis*, por su parte Galeno quien fue el primer medico griego, escribió dos libros en los que al igual que Plinio hacía referencia a las actividades que podría tener esta situación en el organismo.

En América Latina la planta de marihuana era también aprovechada para la industria textil y para la producción de fibras, con este fin se utilizaba principalmente en México, aunque desde este país se exportaba clandestinamente para Estados Unidos, su cultivo también ha aumentado particularmente en California y Nueva York.

En ese orden de ideas, **López y cols (2014)**, mencionan que en el siglo XIX su uso estaba influenciado mayormente por el factor social, bohemio, farmacéutico y médico, mientras que en el siglo XX el uso era principalmente por recreación, otras de las situaciones que promulgaban su uso fueron las guerras mundiales, el avance tecnológico, entre otros. Los indígenas la utilizaban y cultivaban para uso medicinal y debido a las propiedades psicoactivas la conocían como “pipitzintzintis”, con este nombre se referían a las hojas y semillas de las plantas. Ahora bien, es hasta el año 1735 que el científico botánico CARLOS LINNEO la clasifico por primera vez, y le atribuyo el nombre de *Cannabis sativa*.

Por otro lado, en 1964 el químico Mechoulam, de la Universidad de Jerusalén, aisló el primer fitocannabinoide de la planta, el tetrahidrocannabinol (THC), logrando explicar su mecanismo de acción.

Según Molina 2008:

Esta sustancia era usada además por los músicos de jazz, en la segunda mitad del siglo XIX en estados unidos, el cáñamo al igual que el ácido lisérgico (LSD) eran las drogas con más consumo en la época, las más modernas y las que estaban en boga, sin embargo, en el siglo XXI su uso continuo en aumento, aunque es una droga ilegal su consumo y cultivo se siguen extendiendo por Oceanía, África, Europa y América Latina.

Antecedentes Teóricos

Historia de las Drogas

Desde hace siglos es conocido el uso de plantas para realizar ritos, cometer a las personas, quitar los males, etc., no se sabía que pudiera causar daño, ya que se consideraba que tenían más ventajas que inconvenientes. Sí, el alcohol, se cree que y existía hace 5.000 a.C. pues, en hallazgos arqueológicos, se descubrieron vasijas en la cuales pudieron fermentar miel agua, siendo éste el origen de las bebidas alcohólicas. En la edad media las mejoras en la elaboración y en la fermentación de alcohol fueron factores importantes para el aumento del consumo a partir de ese momento. Se creó el alambique que permitía destilar mayor cantidad de alcohol y con más concentración alcohólica. A finales de siglo XIX se comenzó a comprender que el consumo abusivo de bebidas alcohólicas constituía un problema de salud (**Santodomingo, 2009**).

El opio y sus efectos, también se conocían de antiguo en Oriente, donde se utilizaba en medicina. La sustancia se extendió a la India y, en el siglo IX llegó a China donde en un principio fue utilizado en la India, pero enseguida pasó a consumirse fumada. En Europa comenzó a utilizarse terapéuticamente en el siglo XVI, pero no fue hasta finales del XI cuando empezaron a surgir los problemas de salud, a causa de la rápida adicción que producía (**Carvalho, 2007**).

Otra sustancia conocida desde muy antiguo es el cannabis que proviene de la planta cannabis sativa. Esta planta tiene dos derivados, el llamado hachís, del que se utiliza su resina y, la marihuana, derivada de sus hojas. El cannabis era cultivado en Asia Central para hacer sacos, cuerdas, etc., pero fue en Oriente donde se descubrieron sus efectos alucinógenos y, en Europa Medieval, ya era utilizado por las pitonisas; en el siglo XIX se empleaba para divertirse y con fines médicos aunque cayó en desuso, pues sus efectos terapéuticos se vieron reducidos y no fue hasta el siglo pasado, con la cultura hippie que la puso de moda, cuando se extendió su uso recreativo a toda la sociedad

(Carvalho, 2007).

Con el descubrimiento de América llegó a Europa otra sustancia estimulante, la cocaína, la cual era consumida desde muy antiguo en las culturas andinas. Las hojas de esta planta eran mascadas por los trabajadores incas para disminuir los efectos de la altura y la fatiga. Fue introducida en Europa por los comerciantes tras el descubrimiento de América y, durante un tiempo, su consumo fue bien visto por la sociedad; pero, a principios del siglo XIX, se comenzaron a observar sus efectos negativos, al aumentar las personas en tratamiento y el número de urgencias debidas a su consumo. En la segunda mitad de este siglo los científicos aislaron el principio activo de las hojas de, la cocaína, lo cual favoreció su reconocimiento social y científico como tratamiento para algunas enfermedades. A principios del siglo X decae su consumo a pequeños grupos, pero, en la década de los 60, vuelve a resurgir con mucha fuerza **(Santodomingo, 2009).**

Otra sustancia adictiva es el tabaco. Las hojas de esta planta ya se fumaban muchos siglos antes de la colonización de América. Cuando los españoles llegaron a aquel continente pensaron que podía tener efectos terapéuticos, entonces trajeron semillas a España para su cultivo y de aquí se extendió a otros países, así fue como se introdujo en Europa. A principios del siglo XVIII se comenzaron a observar los efectos que el tabaco producía en los fumadores, como manos temblorosas e inseguras, continuo movimiento de pies; más tarde se relaciona también con heridas en la nariz producidas por el tabaco esnifado o rapé. Como ocurría con el alcohol, se pensaba que el tabaco fumado con moderación no causaba ningún daño a la salud, solo enfermaban las personas que consumían abusivamente y quienes lo hacían en la infancia y en la juventud; en ningún momento se pensó en poner medidas disuasorias, preventivas ni asistenciales dirigidas a los consumidores. En el siglo XIX hubo un gran incremento del consumo en todas las clases sociales y se intentó prohibir por los efectos negativos en la salud; no se consiguió y ha sido y sigue siendo, un problema sanitario importante por la mortalidad y enfermedades asociadas que causa **(Pascual, 2009).**

De creación más reciente son las denominadas “drogas de síntesis” o “droga de diseño” que son sustancias elaboradas por síntesis química en laboratorios clandestinos,

los cuales han adquirido gran importancia, pues se crearon para imitar los efectos y sustituir a otras drogas menos accesibles. Estas drogas son un compuesto de anfetamina al que se le añaden otras sustancias con efectos alucinógenos. Se distribuyen en forma de pastillas o capsulas y suelen grabar en ellas algún dibujo para identificarlas (**Gil & Gil, 2009**). La metilendioximetanfetamina (MDMA); conocida popularmente como “éxtasis”, es el prototipo de “droga de diseño”. Fue sintetizada en 1914, en los laboratorios alemanes Merck, como sustancia anorexígeno, pero no llegó a ser comercializada para este fin. En las décadas de 1950 y 1960 se utilizó con fines de investigación por el ejército norteamericano y, durante la década siguiente, para facilitar la comunicación entre el psicoterapeuta y el paciente. Fue en Estados Unidos, en la década de los 80, donde los “yuppies” y los consumidores de fin de semana comenzaron a utilizar este tipo de sustancias para sustituir a la cocaína. En estos años llega a Europa extendiéndose su consumo debido a la facilidad de administración y a su bajo precio (**Muñoz y col., 2011**).

www.bdigital.ula.ve

Cannabis sativa

El *Cannabis sativa*, tal como lo reseña Córdova y cols (2010), es una planta dioica y anual, el *cannabis sativa* tiene dos variedades: la indica y americana; la primera en el oriente medio y la india, y a segunda en América. El producto psicoactivo es el delta-9-tetrahidrocannabinol que se encuentra principalmente en las inflorescencias femeninas, pero también en las hojas en una concentración del 15-20% en la indica y el 2-4% en la americana, estas diferencias en el porcentaje de concentración permiten la extracción de la resina, hachís o también conocida como ganja del *cannabis sativa* se considera una droga ya que actúa bloqueando los receptores CB1 y CB2.

Por otro lado, **Beverido (2010)**, afirma que los efectos que pueden ocurrir tras el consumo agudo de derivados o cannabinoides se ven asociados principalmente a las alteraciones de la esfera cognitiva y psicológica, presentando así un estado de euforia,

relajación, sedación, pero además el uso de cannabinoides también se ve asociado a procesos analgésicos, antieméticos, acción sobre la actividad muscular, cardiovascular, neuroendocrinos, inmunomoduladores y otros, lo que conlleva a investigaciones más amplias para determinar sobre que receptores actúan los cannabinoides.

Taxonomía *Cannabis sativa*.

Denominada vulgarmente marihuana, el cáñamo tiene una gran lista de nombres vulgares, dependiendo del lugar y la idiosincrasia del individuo, siendo algunos de estos: porro (Colombia), hachís, maría y Juana (México) entre otros. En la tabla 1 se muestra la taxonomía de dicha planta (**Fábrega, 1988**).

Tabla 1. Información taxonómica del *Cannabis sativa* L

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Urticales
Familia	Cannabaceae
Genero	<i>Cannabis</i>
Especie	<i>Cannabis sativa</i>
Variedad	Sativa, Indica, Rudelaris

Fuente: Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODOC) (2010).

Características botánicas de *Cannabis sativa*.

Cannabis sativa según reseña **Fassio y col. (2013)**:

... es una planta herbácea anual, dioica, que puede tener de 1 a 5 metros de altura. Se caracteriza por haber planta hembra y macho, aunque esta planta es dioica no es raro cultivos de plantas monoicos (ambos sexos en la misma planta), pues esto depende del lugar y condiciones de crecimiento. Esta planta en climas tropicales crece fácilmente, su periodo de crecimiento

puede ir de 4-5 meses. Está constituida de pelos y glándulas, de tallos erectos y hojas palmadas estipuladas, las inferiores opuestas y las superiores alternas. Las hojas se encuentran sobre pecíolos de hasta 7 cm de largo. Cada hoja se compone de entre 3 a 9 folíolos angostos, de ápice agudo, con márgenes cerrados y tricomas (pelos) glandulares sobre la cara superior, sobre la cara inferior el color es más claro con folíolos suaves (**Figura 1**). Los tricomas glandulares producen una resina como una forma de proteger a la planta contra las agresiones externas. Tiene inflorescencias en las axilas de las hojas superiores o al terminar las ramas, con brácteas herbáceas y glandulosas.

Por otro lado, **Small y Cronquist (1976)**, considera que las inflorescencias masculinas son ramificadas, laxas y con muchas flores. Las plantas masculinas son más altas y delgadas, mientras que las plantas femeninas son más pequeñas y robustas, las inflorescencias son densas, pero con pocas flores (de 5-8). Las flores masculinas son pedicelos, con periantos de 5 estambres opuestos a los tépalos, y las femeninas son sensibles, con perianto entero, membranáceo y pegado al ovario, persistente en el fruto, ovario con un solo ovulo y dos estigmas. El fruto es un aquenio, con una sola semilla ovoide, algo comprimida blanco o verdoso teñido de púrpura, encerrado en el perianto.



Figura 1: *Cannabis Sativa L.* UNODOC. (2010)

Distribución Geográfica del *Cannabis*

Los países árabes como Libia y Siria han aumentado su consumo en los últimos años; Nepal, Pakistán y Afganistán siguen cultivando el cáñamo para el consumo y exportación a Europa, estos siguen siendo los principales mercados de hachís. Hay países europeos del sur como Italia, Grecia, Portugal, y España que son los que dominan el cultivo de cannabis, al igual que la india, que forman la mayor producción de marihuana. Además, en otros países como Jamaica los habitantes cultivan el cannabis para satisfacer sus necesidades domésticas y la demanda de exportación, también se determinó según estadísticas que América y África son los continentes con más producción y consumo según el reporte realizado por la **Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito 2012 (UNODC)**.

www.bdigital.ula.ve Variedades del Cannabis

Existen tres tipos de plantas de cannabis, que podemos etiquetar como *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*. Cada una de estas variedades ofrece unos patrones específicos que permitirán saber qué tipo de planta se encuentra presente y cuáles son sus efectos cuando se consumen.

Existen infinidad de variedades índica, sativa o ruderalis, a continuación que las caracteriza para poder identificarlas (**García y Sánchez 2006**).

a.- *Cannabis Sativa*

Originarias de América (México, Jamaica, Colombia), Asia (Tailandia, Nepal) y África (Congo), son plantas muy altas, alargadas y con grandes distancias internodales (Figura 2). Presentan hojas finas con folíolos finos y alargados. Son unas hojas muy diferentes a las de plantas de *Cannabis* índica, por ejemplo. En climas templados, tropicales, es donde mejor crecen y florecen. Sus ciclos de floración pueden variar

desde las diez semanas hasta las quince semanas, por lo que su cultivo no es recomendado para cultivadores con poca experiencia. Durante la floración normalmente triplican su tamaño e incluso más, así que la altura puede ser un gran problema en cultivos de interior si no controlamos el crecimiento o aplicamos algún tipo de poda específica: Como podar plantas de Marihuana. Sus sabores son muy variados, desde el típico y reclamado incensado a sabores más complejos como especias, picantes. Sus efectos son principalmente cerebrales, dependiendo de la variedad, pasan desde la creatividad a la euforia o a la estimulación del apetito. Por lo general aportan efectos muy sociales y activos, aunque algunas variedades también ofrecen efectos algo introspectivos o paranoicos (**García y Sánchez 2006**).



Figura 2. Variedad *Cannabis sativa*. Fuente: Servicio Nacional de Aprendizaje. SENA. (2008).

b.- Cannabis indica

Originaria de la India y Pakistán principalmente, son plantas de porte medio, con distancias internodales más cortas que las variedades sativas (**Figura 3**). Presenta anchas hojas con folíolos anchos y más cortos que las variedades sativas. En muchas ocasiones cuando vemos una planta índica en pleno crecimiento, se compara con una gran lechuga, debido a la anchura de sus hojas. Sus ciclos de floración rondan las ocho u siete semanas, su cultivo no es tan complicado como con las variedades más sativa por lo que se pueden recomendar a un amplio número de cultivadores. Durante el ciclo

de floración por lo general apenas doblan su altura, por lo que cultivarlas en interior no supone un problema. Las variedades índicas resisten mucho mejor los climas fríos y húmedos que las variedades sativas. Sus sabores son muy variados, predominando los abanicos florales y afrutados, son variedades con sabores más dulces por lo general, aunque también pueden ofrecernos grandes y profundos sabores terrosos y amaderados. Sus efectos son principalmente físicos, relajantes y en ocasiones indicados para aliviar el dolor de forma medicinal, sobre todo dolores musculares. Muy recomendadas para relajarse o dormir (**Drager, 2010**).



Figura 3. Variedad *Cannabis indica*. Fuente: SENA (2008).

c.- Cannabis ruderalis

Originarias de Liberia y Siberia, son plantas muy bajas, chatas con poca altura (**Figura 4**). Este tipo de variedad se caracteriza por no precisar de un ciclo lumínico concreto para comenzar a florecer. Se utilizan mucho para realizar híbridos con variedades índica o sativa y conseguir lo que actualmente conocemos como variedades auto florecientes. Desde que son germinadas hasta que son cosechadas pueden transcurrir unos tres meses o cuatro (García y Sánchez 2006).



Figura 4. Variedad *Cannabis ruderalis*. Fuente: The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2017).

Híbridos de Cannabis

Se conoce como variedad híbrida a todas aquellas que son el resultado del cruce entre variedades índica y sativa, o cruce entre otros híbridos. Pueden presentar características predominantes sativa, índica o mantener un buen equilibrio entre ambas. (Sáenz Rouner 2007).

Composición química de la *Cannabis sativa*

En referencia a la composición química, cannabis sativa secreta una resina que contiene más de 400 compuestos químicos. Según **Gutiérrez, (2007)**, alrededor de 60 de ellos son componentes psicoactivos llamados Fito cannabinoides (tetrahidrocannabinol, canabidiol, cannabinol) son los metabolitos más abundantes de esta especie, el principal componente psicoactivo el delta-9-THC. Además, se ha aislado de la planta otros compuestos como unos 120 terpenos, 20 flavonoides, 10 alcaloides, y unos 50 tipos de hidrocarburos cerosos que son los encargados de la formación del alquitrán al fumar la marihuana, y además de algunas amidas fenólicas, las cuales tienen actividad citotóxica, antiinflamatoria entre otros.

Propiedades físico químicas de la Cannabis sativa

Los cannabinoides son sustancias que no tienen nitrógeno en su estructura, y están formados generalmente por tres anillos: ciclohexano, tetrahidropirano y benceno. El delta-9-THC es el componente psicoactivo principal de la planta puesto que tiene propiedades hidrófobas y alta afinidad por los lípidos, esto se debe a los efectos adversos y propiedades farmacológicas, lo que interviene en la absorción y acumulación en la membrana celular modificando la estructura de la misma, por esta alta solubilidad en tejidos grasos el THC puede permanecer por largo periodo de tiempo en el organismo, no es soluble en agua solo en componentes orgánicos como etanol, éter de petróleo y otros solventes orgánicos; se ha determinado que este cannabinoide es sensible a la luz, al calor y al oxígeno del ambiente, el cual puede causar una modificación en su estructura y degradar al delta-9-THC a cannabinoide (CBD), y a su vez puede este transformarse en delta-8-THC en condiciones ácidas a un pH bajo (Netzahualcoyotzi y cols., 2009).

Sistema endocannabinoide y receptores cannabinoides

Los receptores cannabinoides y el sistema específico de síntesis y degradación constituyen en el organismo el llamado sistema endocannabinoide (**Figura 5**). El intento por entender la función biológica de los cannabinoides, ha generado una gran cantidad de investigaciones en cuanto a los receptores endógenos con los que se une el THC para poder actuar luego de ser consumido (**Tucci y Kirkham, 2004**).

RECEPTORES CANNABINOIDES



Figura 5. Receptores Cannabinoides. Fuente: Belito y col. (2014).

Se ha demostrado que existen dos receptores endógenos: el CB1 Y EL CB2; el CB1 se encuentra en el cerebro es bastante abundante y es el receptor del sistema nervioso central, aunque en poca concentración se encuentra en el sistema periférico (**Figura 6**), estos receptores se encuentran unidos a la proteína G, está presente principalmente en ganglios basales (sustancia nigra, globo pálido, núcleo caudado y putamen lateral), cerebelo e hipocampo y en pocas concentraciones en la medula espinal, hipotálamo y tallo cerebral (**Tucci y Kirkham, 2004**).

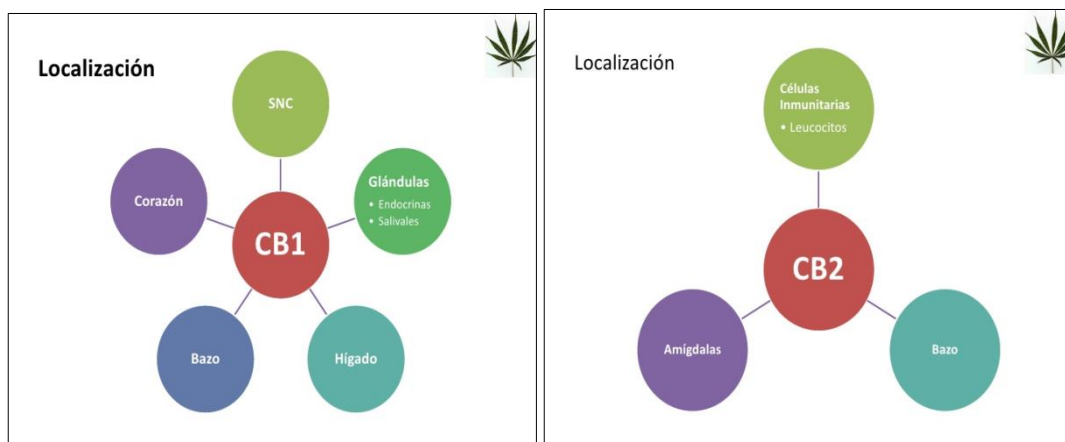


Figura 6. Localización de receptores CB1 y CB2. Fuente: Belito y col. (2014).

La unión a la proteína G hace que los receptores inhiban la producción de adensinmonofosfato cíclico (AMPC), haciendo que haya una disminución progresiva de los niveles de potasio y calcio. En la disminución de potasio se produce un aumento

de la conductividad, esto hace que haya una despolarización de la membrana y que por consiguiente se produzca una disminución de los neurotransmisores excitatorios (Glutamato, Acetilcolina, Epinefrina, Norepinefrina) que son los que aumentan la cantidad de sinapsis o transmisión de señales en el cerebro. La baja concentración de entrada de calcio a la neurona hace que se produzca una disminución de los neurotransmisores inhibitorios (GABA, Serotonina, Dopamina, glicina). Al receptor CB1 se le atribuye que es el responsable de la tolerancia a esta droga (**Mayorga y Viales, 2013**).

Los receptores cannabinoides CB2 se encuentran principalmente en el tejido periférico, especialmente en los glóbulos blancos, medula ósea, bazo, hígado, placenta, célula de microglía, en estos los receptores CB2 los inactivan haciendo que haya una disminución de citoquinas pro inflamatorias lo que conlleva a que se produzca un descenso en los procesos neuro inflamatorios (**Larrinaga y Vergel 2001**). Los cannabinoides CB2 están asociados principalmente al sistema inmune (linfocitos B, aunque también hay presencia en monocitos, y linfocitos T) y se define como el responsable de los procesos inflamatorios y de las propiedades inmunosupresoras de la marihuana (**Villanueva, 2010**).

Ligandos endógenos

Los ligandos endógenos son caracterizados como agonistas, sustancias capaz de unirse a los receptores, esos se derivan principalmente del ácido araquidónico, dentro de estos ligandos tenemos: la Anandamida (AEA) y el 2-araquidonil-glicerol, el primero tiene afinidad por ambos receptores, pero en mayor proporción por el CB1, este ligando se encuentra principalmente en el tallo cerebral, hipocampo, cuerpo estriado, y medula espinal; este se produce debido al aumento de las concentraciones de calcio y se segrega en el espacio ínter sináptico, lo que hace que se activen los receptores endocannabinoides, principalmente el CB1. La anandamida está involucrada en la liberación de neurotransmisores tanto excitatorios como inhibitorios (**Moore y cols, 2007**). El 2-araquidonil-glicerol formado por ácido araquidónico, es un

compuesto que se encuentra en el cerebro en mayor proporción que la anandamida, este también reacciona con los receptores endógenos CB1 Y CB2, de una mejor manera que la anandamida (**Moore y cols 2007**).

Toxicocinética del *Cannabis*

Se denomina fase toxicocinética de una sustancia al recorrido del toxico dentro del organismo, pudiéndose estudiar los cambios que se producen desde que se absorbe hasta que se elimina del mismo. La toxicocinética comprende los procesos de absorción, distribución biotransformación y eliminación (**Córdova y cols, 2010**).

Absorción y Administración de *Cannabis sativa*.

El cannabis tiene dos vías de administración: la vía de inhalación (fumada) y la vía oral (ingerida). Al respecto refiere **Earleywine (2005)** lo siguiente:

La concentración y la velocidad de absorción del THC del Cannabis sativa está dada por la forma en que se consume, la vía de inhalación es la más común, pero la inhalación es uno de los métodos más rápidos de administración de cualquier droga y de esta manera los efectos de la misma se pueden sentir con más rapidez, la absorción puede variar, dependiendo de la capacidad de inspiración que pueda alcanzar el consumidor. Una vez en los pulmones, el humo entra en contacto directo con el torrente sanguíneo a través de la extensa red de capilares, rápidamente llega al corazón y este la expulsa de inmediato al cerebro que es el lugar donde principalmente se encuentran los receptores CB1, así mismo interactúa con los receptores CB2 que se encuentran en los órganos periféricos y el sistema inmune. También se puede indicar que el THC se deposita en los tejidos grasos presentando un alto grado de liposolubilidad, esta sustancia además se deposita en el hígado donde es metabolizada y en el riñón por donde es excretada, de la cantidad total de THC presente en el cigarrillo

solo se absorbe un 20%, el 80% se pierde en el proceso de combustión.

El consumo oral de THC es un método menos fiable. Según Piedra. **Et al. (2009)**, lo que se requiere es de un gran porcentaje de absorción, en el intestino el THC es absorbido de buena manera, pero el proceso es lento, la biodisponibilidad por vía oral se ve reducida por la sensibilidad a la acides de los jugos gástricos y al fenómeno de primer paso, además de la biotransformación hepática incluyendo el citocromo P450, para luego llegar a la circulación entero hepática y pasar al corazón de donde es distribuida al pulmón y a la circulación sistémica, por esta razón es que el individuo consumidor debería ingerir una mayor cantidad por vía oral para sentir los mismos efectos que por la vía de inhalación. Por vía oral la concentración de THC en sangre se puede determinar luego de 4 horas de ingerida la sustancia, además la molécula de THC se ve modificada por la ingesta de alimentos dependiendo de las características del mismo como lo es el porcentaje de lípidos presente.

www.bdigital.ula.ve

Distribución de Cannabis sativa dentro del organismo.

Una vez ingerida el hachís, ganja, o resina por cualquiera de las vías de consumo, el THC es distribuido ampliamente en el organismo luego de ser metabolizado en el hígado pasa a la vena supra hepática, después a la vena cava y de allí al corazón para luego ser distribuida a los pulmones por medio de las arterias pulmonares y a través de la aorta para así llegar a la circulación mayor. Esta sustancia en sangre se une fuertemente a lipoproteínas plasmáticas, se ha estimado que un gran porcentaje se une a lipoproteínas de baja densidad (LDL), una mínima cantidad de THC se encuentra libre en la circulación sanguínea, su capacidad hidrofílica hace que las concentraciones en el cerebro sean bajas y menos de un 1% además se une a la albúmina en poca concentración. Al ingresar el THC a la circulación mayor, este se distribuye de una forma acelerada a nivel de todo el organismo, principalmente en los tejidos más irrigados como: pulmón, hígado, riñón, corazón, bazo, estomago, tiroides, placenta y

algunas glándulas como mamaria y pituitaria (**Balcells, 2000**).

El THC rápidamente se deposita en los tejidos adiposos del cuerpo, esta sustancia levemente vuelve al torrente sanguíneo y se elimina muy lentamente, de forma que la eliminación total puede tardar varios días, hasta un mes después del consumo. Las características de esta droga, de ser liposoluble, le confiere la facilidad de atravesar la barrera placentaria, lo que hace que el feto se vea afectado por el uso de la droga, haciendo de esta manera que los fetos puedan nacer con concentraciones en plasma de THC, además de sufrir alteraciones en algunos órganos como el cerebro, el sistema nervioso retardándolo, conllevando a que el niño pueda desarrollar síndrome de abstinencia y bajo peso (**Páscale, 2015**).

Biotransformación de Cannabis sativa.

www.bdigital.ula.ve

El metabolismo de THC es principalmente hepático, por procesos de hidroxilación, glucuronidación, oxidación y por enzimas del citocromo P-450 capaz de oxidar a la molécula y disminuir su liposolubilidad, aunque también puede metabolizarse en otros lugares como sistema nervioso central (SNC), pulmón y la mucosa de intestino delgado. El principal compuesto activo de la marihuana el delta-9-tetrahidrocannabinol, este metabolito es capaz de transformarse y sufrir una modificación en el carbono 11 y el carbono 9, la unión de un grupo oxidrilo (OH) en el carbono 11 da como resultado una hidroxilación y convirtiéndose en 11-OH-THC, además la molécula puede también ser transformada por una reacción de oxidación quedando 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH), tiene una vida media de 15-18 horas, los metabolitos conjugados de cadena larga, en vez de disminuir incrementan la afinidad por el tejido adiposo y se presume que estos conjugados son los que se almacenan y que pueden durar por días, hasta un mes en el organismo(**Fundación Instituto Catalán, 2007**).

Eliminación de *Cannabis sativa* del organismo.

Después de fumar el hachís, los niveles de la droga en sangre son muy altos para posteriormente descender en un 10% con respecto a los valores máximos alcanzados en la primera hora. El proceso de eliminación es principalmente por vía renal. Aunque el THC se elimina de la sangre de una manera acelerada, realmente la expulsión total de la droga del cuerpo puede tardar varios días para ser excretada del organismo tras el consumo, esto se debe a que el THC es soluble y alguno de sus metabolitos también, esto significa que para eliminarla droga totalmente del organismo se necesita de unos 5 a 10 días, el THC-COOH es el principal metabolito eliminado y detectado en orina en un 15% mientras que en otros líquidos biológicos como leche materna, sudor, saliva, y pelo el metabolito presente es el delta-9-THC y entre un 40% a un 50% es eliminado en las heces. El THC se detecta en la orina porque no es reabsorbido por los túbulos contorneados (Montoya, y col., 2006).

Toxicodinámica del *Cannabis*

La toxicodinámica comprende el estudio de la manera en que los agentes tóxicos ejercen sus efectos en los organismos vivos que permite comprender las alteraciones a nivel bioquímico, celular y molecular al establecer los mecanismos de acción de tales sustancias.

La marihuana es una sustancia con un alto grado de liposolubilidad, con gran capacidad de alcanzar principalmente el sistema nervioso central (SNC), los efectos de los cannabinoides algunas veces en las personas que lo hacen por primera vez son baja, sin embargo, al individuo ir aumentando el uso de la sustancia el organismo aprende a metabolizarlos y experimentar de mejor manera los efectos estimulantes y euforizantes. La afinidad que tiene los cannabinoides por los lípidos aumenta la capacidad de que la sustancia interactúe con las membranas celulares, para permitir así la unión de los

mismos, además tiene la capacidad de alterar la síntesis de proteína, ADN, y ARN, produciendo un desequilibrio en el metabolismo de la glucosa esto explica la relajación que experimenta el individuo durante su uso. Las prostaglandinas son también alteradas por los cannabinoides, por consiguiente, la disminución o aumento de la síntesis depende de su principal metabolito el delta-9-THC (**Córdova y cols 2010**).

Efectos del consumo de la marihuana

El consumo del cannabis altera el organismo, causando efectos mínimos en el cuerpo que no son totalmente inocuos ni completamente tóxicos, pero que pueden desencadenar algunas alteraciones en la salud del individuo consumidor, dentro de estos efectos están: a nivel del sistema inmune el consumo del cannabis puede suprimirlo haciendo que este no reaccione de la manera apropiada ante un agente extraño y agresor en el organismo; a nivel del sistema endocrino reduce los niveles de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y los niveles plasmáticos de las glándulas tiroideas T3 y T4, disminuyendo los niveles en plasma de gonadotropina (GH), prolactina (PRL), en cuanto a la reproducción el consumo de este cannabinoide puede causar una disminución de las hormonas folículo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH); en la memoria el consumo de THC dificulta la capacidad de aprendizaje y puede bloquear la memoria a corto plazo; a nivel del aparato respiratorio se ha evidenciado una respuesta aguda al THC ya que este causa un efecto broncodilatador, provocando en el individuo afecciones como bronquitis y asma, efectos que se pueden deber a la irritación del alquitrán presente en el cigarrillo de cannabis (**Torres y Fiestas, 2012**).

En relación al sistema cardiovascular se ha podido concluir que el THC puede causar bradicardia y disminución de la presión arterial. A nivel ocular puede causar midriasis debido a la disminución de la presión intraocular que ejerce el cannabinoide natural: la anandamida. También el THC puede causar efectos antieméticos, anticonvulsivantes, analgésicos y otros (**Lorenzo y Leza, 2000**).

Dependencia y síndrome de abstinencia

A través de tiempo se han formulado preguntas en cuanto a que, si los cannabinoides producen o no dependencia, para referirnos a este punto se debe tener en cuenta que para que un individuo presente dependencia a los cannabinoides se debe presentar el síndrome de abstinencia y tolerancia, aun cuando los síntomas de abstinencia física no son comunes en los pacientes consumidores de *Cannabis*. Algunas investigaciones plantean que el THC no causa dependencia y que los efectos y síntomas del mismo son muy leves, pero en consumidores activos se ha podido evidenciar según el relato de ellos, que necesitan cada vez de concentraciones mayores de esta sustancia para poder sentir los efectos placenteros de la droga, los criterios de dependencia se podrían desencadenar en aquellas personas que usan cantidades significativas de la droga y por un largo periodo de tiempo (**Moore y cols., 2007**).

Se ha determinado que la dependencia a esta droga se caracteriza principalmente por síntomas emocionales y conductuales, en los que se puede producir síndrome de irritabilidad, inquietud, ánimo depresivo, nerviosismo, dificultades para dormir, otros. Estos síntomas dificultan el abandono de la droga y por consiguiente a este se le denomina dependencia. Estos procesos se ven relacionados por la distribución de los receptores, principalmente CB1, por lo que se considera que el sistema endocannabinoide interactúa con el sistema dopaminérgico, específicamente en la vía mesolímbica, en la que se considera que hay una actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, y por consiguiente hay una alteración de dopamina por lo que esta interacción se le denota como responsable del síndrome de abstinencia (**Ventura, 2006**).

Síntomas de la intoxicación por *Cannabis*

Tabla 2. Cuadro clínico por intoxicación con *Cannabis*.

Dosis toxica	La toxicidad está relacionada con la dosis, pero allí existe mucha variabilidad individual, influida en parte si es primera experiencia y el grado de tolerancia.	
Efectos toxicológicos	Vegetativos	Hambre, sed, sequedad de boca garganta y palpitaciones
	Psicotrópico	Empatía aumentada, tranquilidad, relajación, alteraciones motoras, alteraciones en la memoria a corto plazo, disminución de la comunicación verbal, pérdida del sentido del tiempo.
	Respiratorio	Broncodilatación
	Cardiovascular	Incremento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco sin aumento de la TA (en niños es más frecuente la bradicardia y la hipotensión).
	Ocular	Inyección conjuntival (típico), disminución de la presión intraocular y en ocasiones visión amarillenta o centelleo de colores.
	SNC	Grados de intoxicación - Intoxicación leve: sensación de extrañeza y somnolencia. - Intoxicación moderada: euforia, risa fácil, despersonalización y alteración en la percepción del tiempo. - Intoxicación grave: crisis de pánico, psicosis, temblor, ataxia y coma (descartar intoxicación concomitante por otras sustancias).
Otros	Náuseas, vómitos e hipoglucemia (más frecuente en niños).	

Fuente: Levounis y col. (2016).

Muestras para el análisis y detección de metabolitos de *Cannabis sativa*

Hay una gran variedad de matrices biológicas para determinar el consumo de cannabis, algunos sirven para determinar en un largo periodo de tiempo el consumo de esta sustancia dentro de estas matrices biológicas están: Sangre (suero, varias horas hasta 1-2 días), orina (varias horas hasta 3 días), fluido oral (saliva, varias horas de 1-2 días), sudor (semanas), pelo (meses/años), heces (meses) (**Balcells. 2000**).

Matriz sangre

La sangre es el fluido corporal formado por líquidos y sólidos, es la matriz más utilizada en pruebas de determinación de consumo de sustancias ilícitas, la concentración en sangre de los metabolito puede estar presente en un período inferior a 24 horas por lo que se ha buscado utilizar otros fluidos biológicos, además de que la técnica de extracción sanguínea es una técnica invasiva y se debe tener en cuenta el protocolo de bioseguridad tanto del especialista como del individuo, sobre todo cuando se realiza fuera del laboratorio, para obtener resultados confiables. En esta matriz es posible identificar el THC y el THC-COOH (**Pomilio y Vítale 2006**).

Matriz orina

La orina es un líquido claro y amarillento de olor característico que se produce al filtrar la sangre, en excretado por los riñones y eliminado al exterior por el aparato urinario. A través de la orina se excreta los productos de biotransformación y de desechos producidos por el organismo. La cantidad excretada está determinada por la ingesta de líquido y alimentos diario que consume el individuo, la orina es la matriz biológica más utilizada en el screening de pruebas toxicológicas y determinación

cualitativa de metabolitos de sustancias ilegales. Se puede considerar una prueba de invasión a la intimidad de la persona ya que su adulteración es sencilla y por tanto se debe recoger con supervisión del especialista. En esta matriz se puede identificar los metabolitos THC-COOH y 11-OH-THC dependiendo si es un consumidor crónico (40 días) o consumidor ocasional (1-3 días) (**Pomilio y Vítale 2006**).

Además de estas matrices biológicas se ha implementado el análisis de otras muestras biológicas menos invasivas, fácil de administrar, conservar y obtener, que pueden determinar el consumo del individuo de cualquier sustancia ilícita, dentro de estas están: pelo y heces (7-90 días), fluido oral y sudor (24 horas) (**Pomilio y Vítale 2006**).

Definición de términos

Psicotrópico

Cualquier sustancia natural o sintética, que introducida en el organismo por cualquier vía de administración tiene la capacidad de interactuar, afectar y modular el Sistema Nervioso Central (SNC). Se clasifican según su efecto sobre el sistema nervioso central (SNC) como: estimulantes, depresoras, alucinógenas, según su origen pueden ser: naturales o sintéticas y según su situación legal pueden ser lícitas e ilícitas. (Observatorio de Colombia)

Estupefaciente

Es toda sustancia psicotrópica, con gran capacidad de alterar la conducta del individuo de forma abusiva o dependiente (psíquico, físico) ejerciendo en ellos síndromes de abstinencia y tolerancia. (**Hourmilogue, 1997**).

La Ley Orgánica de Drogas de la República Bolivariana de Venezuela (LOD), define en su artículo 3, numeral 11, que la droga es “toda sustancia que introducida en el

organismo por cualquier vía de administración pueda alterar de algún modo el sistema nervioso central del individuo y es además susceptible de crear dependencia”

Persona consumidora

En Venezuela la Ley Orgánica de Droga (2010), establece en el artículo 03, numeral 20, que:

... “cualquier persona que consuma por vía oral, nasal, intravenosa, o cualquiera otras vías, las sustancias controladas en esta ley, como sus sales, mezclas, o especialidades farmacéuticas, con fines distintos a la terapia medica debidamente indicada por un facultativo, de conformidad con todas las disposiciones contenidas en esta Ley para el control de estupefacientes y sustancias psicotrópicas, con el objeto de experimentar sus efectos psíquicos o físicos, o para evitar la ansiedad producida por la falta de su consumo”.

Parámetros bioquímicos

Los parámetros bioquímicos o química sanguínea tal y como lo refiere Arango (2012); son la cuantificación y evaluación de los componentes químicos presentes en la sangre. Algunos parámetros pueden ser alterados por la dieta, el ciclo circadiano, el estado de hidratación y otras sustancias que el individuo pueda consumir. También se evalúa la función y estado del riñón, órgano encargado de filtrar y excretar las sustancias de desecho del organismo, para la evaluación se puede estudiar los parámetros como urea, creatinina, tasa de filtrado glomerular (TFG) y otros.

Tira de prueba rápida

Fundamento

La tira de prueba rápida para THC, esta designada para detectar los metabolitos de THC en orina (Acido-11-nor-thc-9-carboxílico), mediante una interpretación visual

(cualitativa) del color desarrollado en el interior de la tira. La membrana esta inmovilizada con THC conjugado en la región test (T), y la almohadilla de muestra se recubrió previamente con cepas de conjugado de oro coloidal de anticuerpos de metabolitos anti-thc coloreados. Después de agregar las muestras, el conjugado de oro se desplaza cromatográficamente a lo largo de la membrana por acción capilar y los anticuerpos llegan a la región de prueba. Si no hay una molécula de fármaco en la orina, el conjugado de oro con anticuerpo se unirá al conjugado de fármaco para formar una línea visible. Por lo tanto, la formación de un precipitante visible en la región de prueba ocurre cuando la orina es negativa para el medicamento. Si los metabolitos están presentes en la orina, el antígeno del fármaco comprende el conjugado de fármaco inmovilizado en la región de prueba para sitios de anticuerpos limitados. En caso de una concentración suficiente del fármaco, llena los sitios limitados de unión del anticuerpo. Esto evitará la unión del conjugado de anticuerpo coloidal de oro coloreado a la zona de conjugado de fármaco en la región de prueba. Por lo tanto, la ausencia de la banda coloreada en la región de prueba indica un resultado positivo. La aparición de una banda de color en la región de control sirve como control de procedimiento. Esto indica que se ha agregado el volumen adecuado de la muestra (inserto SAFECARE Bio-tech). Luego se procede a la lectura:

- *Prueba negativa:* Dos líneas (C= control, T= test) aparecen en el área de resultado. La sustancia no es detectada. Significa que la concentración del metabolito THC, está por debajo de 50ng/ml. (Anexo 1)
- *Prueba positiva:* Solo aparece marcada una línea (C) de rojo no hay línea (T). significa que la concentración del metabolito en orina está por encima o igual a 50 ng/ml. (Anexo 2)
- *Prueba invalida:* En este caso no aparece la línea de control (C), esto se puede deber a un volumen no adecuado de muestra o un procedimiento incorrecto. Se debe corroborar el procedimiento y repetir, usando una tira nueva. Si el problema persiste cambiar de lote. (Anexo 3)

Creatinina

Es un metabolito que se produce por la degradación de la creatina que se encuentra en el músculo estriado. El género masculino su concentración mayor, los valores normales son: (hombre: 0.5-1.5 mg %, mujeres 0.5-1.2 mg%). Se mantiene en la sangre y su eliminación es constante, su concentración depende del grado de hidratación y la ingesta de proteínas; por esta razón es el marcador más preciso de la función renal. La creatinina se elimina mayoritariamente por filtración glomerular (90-95%), mientras que una pequeña cantidad se excreta en el túbulo distal (5-10%). La creatinina se eleva cuando cae la tasa de filtración glomerular por debajo del 50%, cuando los valores de creatinina están por encima de los valores ya referenciados significa que existe una disminución en la función renal y por lo tanto el paciente debe obtener asistencia médica (**Guzmán, Huidobro, Tagle, 2018**).

Urea

www.bdigital.ula.ve

Duque (2010), indica:

... la urea es el principal metabolito nitrogenado que proviene de la degradación de las proteínas; se filtra en su totalidad por el riñón y alrededor del 50% se reabsorbe por los túbulos; representa el 50% de los solutos contenidos en la orina. Los niveles de urea en sangre son directamente proporcionales a la ingesta de proteínas en la ingesta diaria y del catabolismo producido.

Filtrado glomerular mediante la ecuación de Cockcroft-Gault

La depuración de creatinina es la capacidad que hay de expulsar una sustancia a través del riñón, es la prueba más exacta para monitorear la función del glomérulo renal, la purificación de la creatinina a través del riñón es básicamente igual a la tasa de

filtración glomerular. Debido a lo difícil y complicado que resulta la recolección de la orina de 24 horas para realizar un filtrado glomerular, se ha logrado otros métodos para realizar la valoración de la creatinina a través de niveles sanguíneos, que además requiere de otros parámetros como es la edad, sexo, peso y talla del paciente. La fórmula más utilizada y confiable es la MDRD (modificación de la dieta en enfermedad renal), sin una forma sencilla de obtener la tasa de filtración glomerular es utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault (**Guzmán, Huidobro, Tagle, 2018**). La fórmula de Cockcroft-Gault, es en realidad una estimación del aclaramiento de creatinina y se expresa de la siguiente forma:

$$FG = \frac{(140 - edad) * (peso \text{ kg})}{72 * creatinina \text{ serica mg / dL}}$$

Se debe tener en cuenta que los resultados en la mujer se deben multiplicar por 0,85 debido a presentar menor masa muscular, mientras que en el hombre debe ser multiplicado por 1,24. (**Caraballo, 2015**)

Cociente urea / creatinina

La relación urea/ creatinina normal de 10:1 es característica de una falla renal aguda por necrosis tubular aguda, pero puede observarse en estados preñaesiales si la ingesta de proteínas es baja o si hay daño hepático importante. También hay que tener en cuenta otras patologías como la rabdomiólisis en donde la producción de creatinina a partir de creatina en los músculos es exagerada, lo que lleva a una disminución de esta relación a 5:1 o menor. Esta relación se encuentra vinculada a la TFG, por lo que una disminución de la misma conlleva a una elevación de la urea y la creatinina, manteniendo valores de la relación urea creatinina 10:1. Hay otros factores (sangrado digestivo, daño tisular, altas dosis de tetraciclinas, y esteroides, pérdida de la masa muscular,) que pueden aumentar los valores dándose una relación de 20:1. (Restrepo y

cols. 2017).

Marco Legal

El marco legal que engloba la presente tesis se inicia con lo establecido en la *Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (1999)*, inherente directamente a la manipulación de drogas:

Artículo 271: En ningún caso podrá ser negada la extradición de los extranjeros o extranjeras responsables de los delitos de deslegitimación de capitales, drogas, delincuencia organizada internacional, hechos contra el patrimonio público de otros Estados y contra los derechos humanos. No prescribirán las acciones judiciales dirigidas a sancionar los delitos contra los derechos humanos, o contra el patrimonio público o el tráfico de estupefacientes. Asimismo, previa decisión judicial, serán confiscados los bienes provenientes de las actividades relacionadas con los delitos contra el patrimonio público o con el tráfico de estupefacientes.

En Venezuela el consumo de marihuana es penado por la ley, puesto que es una sustancia psicoactiva prohibida en el país. Al respecto, la Ley Orgánica de Drogas (2010), establece en el artículo 149 que quien sea hallado con este tipo de droga enfrentará penas de prisión de 15-20 años, siempre que no exceda de 5000 gramos, ahora bien, si posesión no supera los 500 gramos de marihuana la pena será de 8-12 años de prisión.

Sin embargo, en el artículo 191 de esta misma ley establece que tras una incautación de sustancias psicoactivas, el juez notificara a la Dirección de Drogas, Medicamentos y Cosméticos del ministerio del Poder Popular con competencia en materia de salud, “antes de ordenar la destrucción de la sustancia, a objeto de que esta solicite la totalidad o parte de ellas con fines terapéuticos o de investigación, indicándole a tal efecto la cantidad, clase, calidad y nombre de las sustancias incautadas.

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la Investigación

El enfoque de la investigación está referido a como se va a abordar la investigación, cuáles serán los elementos que se van a estudiar y las perspectivas que tendrá el mencionado estudio. De acuerdo a los tipos de investigación se definen dos enfoques fundamentales: enfoque cuantitativo y enfoque cualitativo

Según Arias (2012), la investigación cuantitativa está basada en la inducción probabilística y lógica, en la cuantificación de datos y medición controlada. Sin dejar a un lado que se basa en medir variables y sus relaciones para probar las hipótesis planteadas. Es por esta razón que la presente investigación tomara un enfoque de tipo cuantitativo, ya que a partir de la medición de los datos obtenidos se determinaron los cambios que puede provocar el consumo de Marihuana en el organismo específicamente a nivel renal, con referencia a los analitos de creatinina y urea.

Tipo de Investigación

Según Arias (2012), el tipo de investigación está relacionada con lo que se quiere Saber y tiene correspondencia con el objetivo de la investigación. Al respecto, Arias refiere que existen 3 tipos de investigación: documental, de campo y experimental, en tal caso, las investigaciones de campo, son aquellas en donde la recogida de la muestra proviene directamente del problema de estudio (individuos), o de donde son ejecutados los hechos, sin hacer cambio alguno, es decir, sin modificar las variables. Ahora bien, **la UPEL (2016)**, define la investigación de campo como: el análisis

sistemático de problemas en la realidad, con el propósito bien sea de describirlos, interpretarlos, entender su naturaleza y factores constituyentes, explicar sus causas y efectos, o predecir su ocurrencia, haciendo uso de métodos característicos de cualquiera de los paradigmas o enfoques de investigación conocidos o en desarrollo. Por lo anterior expuesto se puede decir que esta investigación es de campo, ya que se analiza los parámetros bioquímicos de urea, creatinina y filtrado glomerular de un grupo de estudiantes consumidores de *Cannabis sativa* de la Universidad de Los Andes, núcleo

Diseño de la Investigación

Desde el punto de vista de la estrategia a emplear, a los métodos y técnicas elegidos se le denomina diseño de la investigación. Un diseño son las técnicas y planes que se requieren para dar respuesta a todas las interrogantes expuestas en dicha investigación: al donde, cuando, ¿cómo? La investigación no experimental, son estudios que se realizan sin la manipulación deliberada de variables y en los que solo se observan los fenómenos en su ambiente natural para analizarlos. **Sampieri, Collado y Lucio (2010)**. Los datos de interés son recogidos en forma directa de la realidad es decir transversalmente; en este sentido se trata de investigaciones a partir de datos originales o primarios. Sin embargo, se aceptan también estudios sobre datos censales o muestrales no recogidos por el estudiante, siempre y cuando se utilicen los registros originales con los datos no agregados; o cuando se trate de estudios que impliquen la construcción o uso de series históricas y, en general, la recolección y organización de datos publicados para su análisis mediante procedimientos estadísticos, modelos matemáticos, econométricos o de otro tipo. Según lo descrito en el párrafo anterior, la presente investigación se inclinó a una investigación de diseño ex post facto, debido a que se recaudan datos de estudiantes de distintas Facultades de la Universidad de los Andes, del núcleo Mérida, que han hecho uso de la sustancia de marihuana, y se evaluó los daños o alteraciones que puede causar esta sustancia a nivel renal tras el consumo,

mediante los analitos de creatinina, urea y filtrado glomerular, presentando los valores que describan los cambios de dichos pacientes

Población y Muestra

En dicha investigación podemos describir que la población y la muestra estuvo representada por 38 estudiante de las distintas facultades (Ciencia, Humanidades, Arte, Bioanálisis) de la Universidad de Los Andes núcleo Mérida, por ello **Arias (2006)**. Describe la población como “un conjunto finito o infinito de elementos con características comunes, para las cuales serán extensivas las conclusiones de la investigación”. La población para esta investigación se encontró representada por los 38 estudiantes de las distintas Facultades (ciencia, humanidades, arte, farmacia y bioanálisis) de la Universidad de Los Andes, núcleo Mérida (Venezuela).

La muestra es un subconjunto representativo y finito que se extrae de la población accesible **Arias (2006)**. En el presente estudio la muestra estuvo conformada por el sueros y la orina de los 38 estudiantes de género masculino en edades comprendidas entre 25 a 30 años de edad de las Facultades de Ciencias, Arte, Arquitectura, Humanidades, Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes, núcleo Mérida entre el periodo de Febrero de 2017 -Agosto de 2018, dichos estudiantes que participaron en el estudio se les aplico un instrumento de recolección de datos tipo encuesta que permitió recabar ciertos datos de interés para el investigador, además de aplicar los criterios de inclusión y exclusión necesarios para tener un selección adecuada de la muestra para el desarrollo del estudio (**Anexo 4**), posteriormente se subdividió en dos grupos de 19 personas cada una. Seleccionados mediante prueba rápidas, para detectar concentraciones de THC en orina, los positivos clasificados como grupo expuesto, mientras que los negativos (19 estudiantes) serían los no expuestos y el grupo control. Ambos grupos cumplieron con lo siguiente:

Criterios de inclusión.

- Estudiantes consumidores solo de marihuana, que hayan hecho uso de la sustancia no mayor a 1 mes.
- Estudiantes hombres que hagan uso de la sustancia.
- Estudiantes que no hagan uso de medicamentos que puedan dar falsos positivos.
- Estudiantes que no presenten daño renal.

Criterios de exclusión

- Estudiantes que hagan uso de otras drogas.
- Estudiantes que tengan enfermedad renal de base.

Sistema de Variables

Independiente

Cannabis sativa

Dependiente

Parámetros bioquímicos (creatinina, urea y filtrado glomerular)

Tabla 3. Operacionalización del Evento de Estudio

Evento	Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicador
Parámetros bioquímicos de creatinina y urea	Cuantitativa Discreta	Dependiente	Son concentraciones de determinadas sustancias que se encuentran en el organismo, principalmente en el torrente sanguíneo, y otros fluidos biológicos. Sirve para el diagnóstico precoz y prevención de enfermedades. (Roca, Oliver y Rodríguez, 2006)	Se evalúa a través de mediciones bioquímicas	Alteración de los parámetros bioquímicos.	Resultados no correspondientes a los valores de referencia.
(marihuana)	Cuantitativa continua	Independiente	Droga extraída de la planta Cannabis sativa que tiene efectos euforizantes, alucinógenos y analgésicos entre otros. Rodríguez (2012)	Se determina a través de métodos toxicológicos	Daño del organismo.	Presencia de metabolito en la sangre, orina y otros fluidos biológicos

Fuente: Propia de la investigadora. (Rosalba Caribay Murillo Guerrero).

Hipótesis de la Investigación

Hipótesis Afirmativa

Habrán alteraciones en los valores de los analitos bioquímicos de creatinina, y urea, en individuos consumidores de *Cannabis sativa*

Hipótesis Nula

No habrá alteraciones en los valores de los analitos bioquímicos de creatinina, y urea, en individuos consumidores de *Cannabis sativa*

Hipótesis Alternativa

Existirán alteraciones en los valores de los parámetros bioquímicos específicos (creatinina y urea).

Instrumento de recolección de datos

Hernández, Fernández, Baptista (2014), indica que el instrumento de recolección de datos, es una herramienta que se emplea para recolectar y almacenar información relacionada con el tema en estudio. En tal sentido para esta investigación se diseñó una encuesta de recolección de datos, con una serie de interrogantes necesario para llevar a cabo dicha investigación (**Anexo 6**).

Además fue necesario incluir un consentimiento informado, como indica el código de Nuremberg 1947, establece el consentimiento informado como un requisito necesario y obligatorio en aquellas investigaciones en donde la intimidad de la persona se pueda ver afectada, respetando los derechos del participante se ha creado en esta

investigación un consentimiento informado dando a conocer explícitamente al participante la naturaleza, duración y el objetivo del estudio el cual cada participante firmo estando de acuerdo con la investigación.(Anexo 7).

El instrumento de recolección de datos fue evaluado y validado por expertos en el área de Investigación y Toxicología, Profesora toxicólogo Yasmin Morales.

Procedimiento de la investigación

Material utilizado en el análisis bioquímico

Entre los materiales utilizados en el procedimiento están:

- Equipo de medición METROLAD 1600.
- Tubos para química sanguínea.
- Micropipetas de 1000ul, 200ul.
- Puntas para micropipetas.
- Reactivo de creatinina y urea.
- Otros: guantes, tapa boca.

Procedimiento de la Investigación.

Este estudio recolectó las muestras de 38 estudiantes (19 grupo expuesto y 19 grupo no expuesto) de las distintas facultades (Ciencias, Humanidades, Arte, Farmacia y Bioanálisis) de la Universidad de Los Andes núcleo Mérida, con el fin de determinar diferencias entre el grupo no expuesto y el grupo expuesto, en referencia a las pruebas bioquímicas Urea, Creatinina, filtrado glomerular y comparar si ambos grupos difieren estadísticamente de los valores de referencia, la parte experimental se llevó a cabo en las instalaciones del laboratorio de Bioquímica Clínica de la Universidad de Los Andes, Escuela de Bioanálisis.

Determinación de metabolitos en la orina

Recolección de la muestra (ANEXO 9)

Se procedió a la recolección de la orina primordialmente a estudiantes del género masculino pertenecientes a las distintas facultades (Ciencia, Arte, Humanidades, Farmacia y Bioanálisis) de la Universidad de los Andes, núcleo Mérida, en edades comprendidas entre 22 y 33 años de edad. La hora de recolección y las condiciones de asepsia para la obtención de orina y la aplicación del test rápido, para determinación de metabolitos de THC no tiene importancia, la recolección de la muestra se obtuvo bajo observación del experto, para evitar adulteración de la misma. Posteriormente a cada uno de ellos se le realizó un test rápido de THC (SAFECARE BIO-TECH), los participantes positivos formaron parte del grupo experimental, y los no positivos formaron parte del grupo control, Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes.

- **Método:** inmunoensayo
- **Fundamento:** se fundamenta en el principio de uniones competitivas, el metabolito de THC que puede estar presente en la orina, compite frente a los respectivos conjugados de la droga, por los puntos de unión al anticuerpo para determinar metabolitos, principalmente el (11-nor-delta9- THC-9- ácido carboxílico).

Procedimiento: Se procedió a la recolección de la orina en un envase limpio y estéril, aproximadamente 10 ml, suficiente cantidad para introducir la tira reactiva marca SAFECARE-BIO TCH hasta la señal que indica durante 15 a 20 seg, por capilaridad la orina es desplazada, el conjugado coloidal de oro presente en la tira reacciona con el metabolito presente en la orina, para dar bien sea una reacción positiva (1 línea, **ANEXO 3**) o negativa (2 líneas, **ANEXO 4**), la prueba nula o invalida aparece cuando el procedimiento no se ha realizado correctamente (**ANEXO 5**). En este caso no aparece la línea de control (C), esto se puede deber a un volumen

no adecuado de muestra o un procedimiento incorrecto. Se debe corroborar el procedimiento y repetir, usando una tira nueva. Si el problema persiste cambiar de lote. Luego se saca la tira de la orina y se deja aproximadamente 5 min para hacer la lectura. Se recomienda no hacer lectura pasado los 5 min, ya que puede ocurrir un falso positivo, debido a algunos medicamentos o sustancia que el participante haya usado y pudiesen tener reacción cruzada (test Safe-care, one rapid test). **ANEXO 8**

Determinación de creatinina (ANEXO 10)

Se procedió a realizar la extracción del espécimen de sangre total, a través de la venopunción. Sometiéndose al proceso de centrifugación por 10 min a 3500rpm, para la obtención de la muestra de suero, el cual se separó, rotulo, y se mantuvo congelado hasta la aplicación de la metodología.

- **Método:** Colorimétrico-Jaffe- Cinético.
- **Fundamento:** Es la medida de la cantidad del complejo coloreado formado entre la creatinina y el picrato alcalino.
- **Equipo utilizado:** Metrolab 1600

Procedimiento: Se mezcló 500 ml de reactivo 1 (R1) con 500 ml de reactivo 2 (R2), para un total de 1000ml de reactivo de trabajo. Estabilidad: 1 mes de 20-25°C. Para realizar esta técnica el suero fue separado en tubos eppendorf. Se realizó el ajuste del equipo metrolab 1600, con la temperatura de 37°C y la longitud de onda de 500nm, se llevó el equipo a 0 con agua destilada. En una gradilla se colocó los tubos previamente rotulados con el Patrón, Control, Muestra de cada paciente respectivamente a cada tubo se le añadió 1000ul de reactivo de trabajo (R1+R2), luego se agregó para el patrón 100ul de patrón, para el control 100ul de control y para la muestra 100ul de muestra (suero) de cada paciente en el respectivo tubo (anexo inserto). Se procedió a mezclar y leer la absorbancia (A1) a los 25 segundos de añadir la muestra o el patrón. Posteriormente se leyó la segunda absorbancia (A2) a los dos minutos de la primera lectura. Cada ensayo fue realizado por duplicado, se utilizó un multicalibrador de la marca la marca Jazz con valores de referencia de 5,1 mg/dl.

Anexo 10 creatinina Jaffe- Cinético.

- **Valores de referencia: suero: Hombre:** 0,8-1,3 mg/dl.

Mujer: 0,6-1,2 mg/dl.

Orina: Hombre: 53-133 mg/dl. *

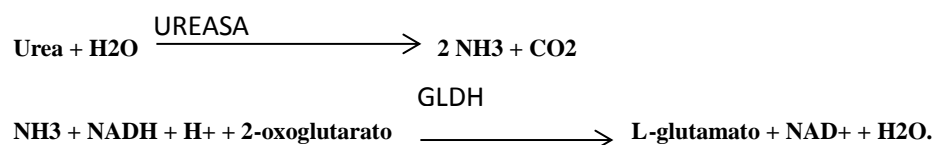
Mujer: 40-120 mg/dl. *

* Para un volumen de orina de 1,5 L/ 24 horas.

Determinación de Urea: (ANEXO 11)

Se procedió a realizar la extracción del espécimen de sangre total, a través de la venopunción. Sometiéndose al proceso de centrifugación por 10 min a 3500rpm, para la obtención de la muestra de suero, el cual se separó, rotulo, y se mantuvo congelado hasta la aplicación de la metodología.

- **Método:** Cinético UV (ureasa)
- **Fundamento:** está basada en el siguiente esquema de reacción.



- **Equipo utilizado:** Metrolab 1600

Procedimiento: Se trabajo con un reactivo único, 1ml de urea en 10 ml de muestra. La urea es estable en el suero durante 7 días a temperatura menores de 20-25°C. Se realizó el ajuste del equipo metrolab 1600, con la temperatura de 37°C y la longitud de onda de 340nm, con un tiempo de reacción de 2 min se llevó el equipo a 0 con agua destilada. En una gradilla se colocó los tubos previamente rotulados con el Patrón, Control, Muestra de cada paciente respectivamente, a cada tubo se le añadió 1ml de reactivo de trabajo (R1+R2) urea, luego se agregó para el patrón 10ul de patrón, para

el control 10ul de control y para la muestra 10ul de muestra (suero) de cada paciente en el respectivo tubo. Se midió inmediatamente sin invertir, se disparó simultáneamente un cronometro, a los 60 segundos exactos se midió la absorbancia 1 y se continuó la incubación, a los 120 segundos (60 segundos después de la primera lectura) se procedió a realizar la segunda lectura. Cada ensayo fue realizado por duplicado, se utilizó un multicalibrador de la marca la marca Jazz con valores de referencia de 109 mg/dl. **Anexo 11. Urea Cinético UV (ureasa).** Valores de referencia de 22,1-29,9mg/dl.

- **Valores de referencia: suero: Hombre:** 13-43 mg/dl.

Mujer: 13-43 mg/dl.

Tasa de filtrado glomerular mediante la fórmula de Cockcroft- Gault.

Utilizando el valor de la creatinina sérica podemos rápidamente en pacientes con diuresis normal obtener el valor aproximado de la tasa de filtrado glomerular (TFG), mediante esta fórmula que incorpora variables fáciles de obtener como: Edad, sexo, peso y creatinina sérica del paciente para determinar la depuración de creatinina mediante la siguiente formula:

$$\text{Dcr (en ml/min.)} = \frac{(140-\text{EDAD}) \times (\text{PESO EN KG})}{72 \times \text{CREATININA SÉRICA (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ EN MUJERES}$$

Es importante aclarar que en pacientes oligoanúricos y con elevación progresiva diaria de la creatinina se debe asumir mientras se aclara su diagnóstico, que la TFG es inferior al 10 ml / min. **(Restrepo y cols. 2017)**

Cociente urea/ creatinina

Se calcula para determinar la insuficiencia renal o prerrenal, en donde la relación BUN/Cr (s) relación >20% (>0,2 fracción). Indica causa prerrenal

BUN/Cr (s) relación <10% (<0,1 fracción). Indica causa renal. **(Restrepo et al. Nefrología básica 2. 2012)**

Multicalibrador principio: El multicalibrador consiste en un suero liofilizado. El suero humano contiene aditivos para proveer valores de ensayos definidos. El multicalibrador no contiene niveles de enzimas reforzados y no es recomendado para ensayos de enzimas. **(multicalibrador Jass Diagnostics.)**

www.bdigital.ula.ve

Flujograma de la metodología aplicada en el estudio

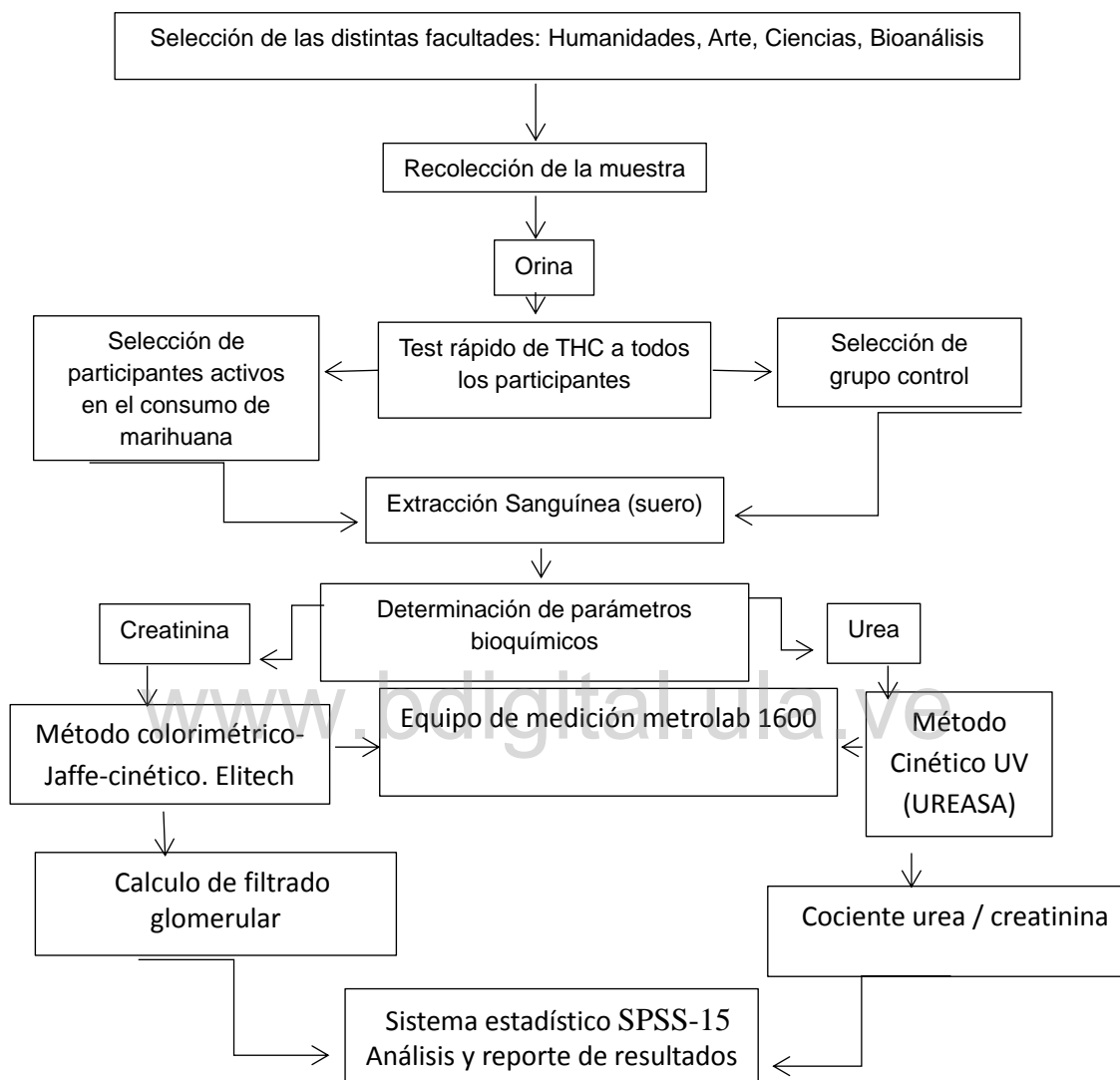


Figura 7. Camino Metodológico. Fuente: La Investigadora (2018).

Diseño de análisis de los datos

Los resultados de esta investigación fueron analizados a través de un enfoque cuantitativo. Tal como lo propone **Hernández y col. (2014)**, el enfoque cuantitativo es aquel que se basa en la recopilación y análisis de los datos, usando como base los números y la estadística, para poder probar las hipótesis y preguntas planteadas en la investigación. En tal sentido, los datos relacionados con el problema de investigación análisis de creatinina y urea en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa* se expresarán cuantitativamente. El paquete estadístico utilizado para el análisis de estos datos fue el **SPSS-15 (Statistical Package of the Social Science)**. Se empleo técnicas estadísticas descriptivas para estudiar la relación de correspondencia entre los elementos del evento de estudio: media, mediana, mínimo, máximo, intervalo de confianza. El análisis estadístico de datos de la presente investigación se realizó una prueba de **T Student**, motivado a que la población estudiada sigue una distribución normal pero el tamaño muestral es demasiado pequeño como para que el estadístico en el que está basada la inferencia esté normalmente distribuido, utilizándose una estimación de la desviación típica en lugar del valor real.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Análisis de los Resultados

En el presente capítulo se muestran en forma de tablas, la representación de los resultados del desarrollo del presente estudio, con sus respectivas discusiones.

Tabla 4. Estadísticos sobre la edad, talla, y peso en ambos grupos de estudio.

Estadísticos	Grupo expuestos			Grupo no expuestos		
	Edad	Talla	Peso	Edad	Talla	Peso
Media	26,79	1,71	74,72	26,79	1,72	75,24
Desv. típ.	2,8	,069	7,90	2,8	,067	7,63
Mínimo	22	1,62	63,00	22	1,62	63,00
Máximo	33	1,84	87,40	33	1,84	87,40

Fuente: Murillo, Rincón, (2018). Datos obtenidos del análisis de los parámetros bioquímicos de urea y creatinina de los estudiantes consumidores de Cannabis sativa y no consumidores, pertenecientes al núcleo Mérida de la Universidad de los Andes, desde febrero de 2017 hasta agosto de 2018

En la **Tabla 4.** se presentan los resultados estadísticos de los individuos participantes en el estudio con respecto a la edad, talla y peso, donde se observó que en estos parámetros no hay diferencias significativas entre ambos grupos experimentales. En relación al peso es donde se pudo notar una cierta diferencia, no obstante, estadísticamente no es significativa.

Tabla 5. Estadísticos de resultados de Concentraciones de Urea en grupos expuestos y no expuestos.

	Media	Mediana	IC	p-valor
Expuestos	30,83±5,3	28,5	28,28 – 33,38	0,00
No expuestos	26,79±2,8	27,0	25,44 – 28,14	

Urea expresada como media ± desviación estándar, IC: Intervalo de confianza 95%. Prueba T para muestras independientes.

En la **Tabla 5**. Se muestran los resultados obtenidos de las mediciones de urea en los dos grupos evaluados. Se pudo constatar que existe una diferencia mínima, pero con tendencia a aumentar en las concentraciones séricas de urea en los individuos consumidores de *Cannabis sativa*. Cabe resaltar que el rango de variación es 2,5 mayor en este grupo que en el grupo de estudiantes no expuestos a las sustancias.

Tabla 6. Estadísticos de resultados de Concentraciones de Creatinina en grupos expuestos y no expuestos. *

	Media	Mediana	IC	p-valor
Expuestos	1,17±0,13	1,09	1,11 – 1,23	0,629
No expuestos	1,15±0,14	1,09	1,08 – 1,22	

Creatinina expresada como media ± desviación estándar, IC: Intervalo de confianza 95%, Prueba T para muestras independientes.

La concentración sérica de creatinina no tuvo diferencia entre los dos grupos evaluados, tal como se muestra en la **Tabla 6**. Se pudo observar que para ambos grupos los valores de creatinina en sangre son muy similares, con una variación del 0,01, la cual es estadísticamente insignificante.

Asimismo, en la **Tabla 7**. Se incluyen las medias y desviaciones del filtrado glomerular en orina por la fórmula de Cockcroft-Gaul según el grupo en estudio. Se observó que el filtrado glomerular no aumentó significativamente, sin embargo, se apreció que el grupo de estudiantes no expuestos a las sustancias de la *Cannabis* presentaron un leve aumento del filtrado de 1,0 con respecto a la desviación estándar del grupo de estudiantes expuestos. Se pudo evidenciar que los intervalos de confianza del filtrado glomerular fueron más amplios para los no expuestos.

Tabla 7. Estadísticos de resultados de Concentraciones del filtrado glomerular mediante la fórmula de Cockcroft-Gault *

	Media	Mediana	IC	p-valor
Expuestos	124,5±10,9	124,6	119,25 – 129,75	0,347
No expuestos	128,0±11,9	129,4	122,70 – 133,30	

Filtrado glomerular por la fórmula de Cockcroft-Gaul expresada como media ± desviación estándar, IC: Intervalo de confianza 95%, Prueba T para muestras independientes.

En el cociente urea/creatinina **Tabla 8**. Se ha evidenciado un descenso de 10,55 de la relación sérica urea/creatinina con respecto a la mediana del grupo no expuesto al consumo de la *Cannabis*. A pesar de que la desviación estándar es más significativa para este grupo, conservan niveles más disminuidos con respecto a los consumidores de marihuana. Los individuos del grupo expuesto presentan una relación más alta, pero con un intervalo menor.

Tabla 8. Parámetros estadísticos de resultados en el aclaramiento de Cociente urea/creatinina *

	Media	Mediana	IC	p-valor
Expuestos	26,25±3,44	27,81	24,59 – 27,91	0,000
No expuestos	18,18±5,32	17,26	15,62 – 20,74	

Cociente urea/creatinina expresada como media ± desviación estándar. IC: Intervalo de confianza 95%, Prueba T para muestras independientes.

www.bdigital.ula.ve

Discusión de Resultados

El presente estudio tuvo la finalidad de analizar los parámetros bioquímicos de urea, creatinina en estudiantes consumidores de *Cannabis sativa*, pertenecientes a las Facultades de Ciencias, Arte, Arquitectura, Humanidades, Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes, núcleo Mérida entre el periodo de Febrero de 2017 -Agosto de 2018, donde participaron 38 estudiantes del género masculino que luego fueron subdivididos en dos grupos de 19 estudiantes expuestos (consumidores de *Cannabis sativa*) y de 19 estudiantes no expuestos (no consumidores).

Entre los dos grupos no hubo diferencia significativa entre las medidas de talla, peso y edad, debido a que la población estudiada fueron jóvenes universitarios, se justifica la media de la edad, la cual se correlaciona con la talla y el peso de un individuo adulto en condiciones de salud estable. No se evidenció disminución del peso de jóvenes expuestos en relación al peso de los jóvenes no expuestos, esto muy probablemente se deba a la sensación de hambre que se produce como efecto toxicológico vegetativo (Levounis y col. 2016), y por ende la ingesta de mayor cantidad de alimentos. Además, la sensación de sed y resequedad de la boca provoca un mayor consumo de agua e ingesta de líquidos, lo que a su vez ayuda a incrementar la excreción de la sustancia por la orina.

Según los resultados obtenidos en cuanto a la medición de la urea en suero (25,53 – 36,13 mg/dL), no se comprobó en ninguno de los 19 casos evaluados alguna variación fuera de los valores de referencias normales para un individuo sano, esto es entre 13 – 43 mg/dL. Por lo tanto, no fue evidente ninguna alteración o daño a nivel de la filtración glomerular de los estudiantes expuestos a *Cannabis sativa*, el uso de marihuana no se asocia significativamente con el cambio de la tasa de filtración glomerular prevalentes como indica (Julie y cols. 2017).

De igual forma, los valores de creatinina obtenidos del grupo de jóvenes expuestos a la sustancia, conservan un comportamiento relacionado a los niveles de uremia. Así pues, el intervalo estadístico dado entre 1,04 a 1,3, teniendo una variación de 0,01 con respecto al grupo de jóvenes no expuestos. Esto concuerda con lo concluido.

No obstante, la activación de los receptores CB1 Y CB2 que se encuentran en gran parte del cuerpo, incluyendo el riñón puede que no esté involucrado en la AKI: lesión renal aguda o bien CKD: enfermedad renal crónica, por lo que se necesita más estudios para poder relacionar alguna patología renal con el uso de *Cannabis* (Park y cols. (2017)). De allí pues que se pueda comprender la ausencia de alteraciones en los productos metabólicos que monitorean la función renal.

Del mismo modo, el resultado obtenido de la tasa de filtrado glomerular estimado por la fórmula de Cockcroft- Gault, no cambia significativamente como indica Julie y cols. (2017), (124,5ml/ min. /173m² (expuestos), 128,0ml/min. /173m² (no expuestos) con respecto a 111ml/min. /173m² reportados por la autora antes mencionada. En el cociente urea/creatinina se evidenció un descenso de 10,55 de la relación sérica urea/creatinina con respecto a la mediana del grupo no expuesto al consumo de *Cannabis*. Es de notar que el grupo expuesto presenta menores índices de filtrado glomerular, pero con aumento en la relación, posiblemente a expensas de los valores de urea sérica, que como se evidencio este grupo presento una ligera elevación con respecto al grupo control.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Este estudio representa una primera aproximación en la problemática que representa el uso de *Cannabis sativa* (marihuana) en la población estudiantil.

Se realizó un estudio con 38 estudiantes Facultades de Ciencias, Arte, Arquitectura, Humanidades, Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes, núcleo Mérida entre el periodo de febrero de 2017 -agosto de 2018 (19 expuestos a la sustancia y 19 no expuestos); encontrándose:

- La medición de los parámetros bioquímicos urea y creatinina, filtrado glomerular, cociente urea/creatinina en donde se obtuvo:
Concentración de urea: estudiantes expuestos: $30,83 \pm 5,3$ mg/Dl., estudiantes no expuestos: $26,79 \pm 2,8$ mg/Dl., lo cual no sobrepasa los valores de referencia establecidos 10-50 mg/Dl.
- La concentración de creatinina: estudiantes expuesto: $1,17 \pm 0,13$ mg/Dl., estudiantes no expuestos: $1,15 \pm 0,14$ mg/Dl., lo cual no sobrepasa los valores de referencia 0,6-1,4 mg/Dl.
- La concentración del filtrado glomerular en: estudiantes expuestos $124,5 \pm 10,9$ ml/min. /173m², pacientes no expuestos : $128,0 \pm 11,9$, lo cual no sobrepasa los valores de referencia establecidos 100-130ml/min. /173m²
- Relación urea/ creatinina estudiantes expuestos: $26,25 \pm 3,44$ mg/Dl., pacientes no expuestos $18,18 \pm 5,32$ mg/Dl.

Se puede indicar, que, aunque los resultados se encuentran dentro de los valores de referencia, existe diferencia significativa entre el grupo no expuesto y el grupo expuesto tanto para urea, ceatinina y para el filtrado glomerular en se debe tener en

cuenta que la disminución de la depuración de creatinina, conlleva a un aumento de creatinina en sangre, por lo que se puede concluir que como existe diferencia significativa entre grupo no expuesto y el grupo expuesto y aunque la media este dentro de los valores de referencia para urea, creatinina y la depuración de creatinina, la disminución de la depuración y el aumento de la urea, nos indica que durante la exposición crónica, y teniendo en cuenta que los pacientes cuentan con el factor protector de la edad, se puede indicar que en un futuro, y debido a la exposición prolongada en cuanto a la sustancia, esto pudiese ocasionar daño renal en el individuo expuesto.

Recomendaciones

En virtud de los hallazgos se recomienda continuar con esta línea de investigación. Se sugiere que la investigación sea aplicada a una mayor población y muestra, además de evaluar otros parámetros bioquímicos que nos ayude a determinar de una manera más amplia los efectos producidos por el uso de la marihuana, dentro de estos parámetros se sugiere que se realice un perfil bioquímico completo (glicemia, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico) transaminasas TGO y TGP, bilirrubina total y fraccionada, proteínas totales, albúmina, aclaramiento de creatinina), además se recomienda un perfil hematológico.

Profundizar en otras investigaciones para determinar si hay riesgo cardiovascular, originado por el cambio que pueda ocasionar el uso de la marihuana.

Además de implementar estrategias para contribuir a la divulgación de los efectos y daños en el organismo que causa el uso de la sustancia y concientizar a la persona consumidora dentro de ellos la población joven, que son los que mayor uso de la sustancia hacen.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Arango, S. (2012). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev.Fac.Nac.SaludPública* 2011. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>. [Consulta: 2018, mayo 21].
- Arias, F. (2012). *El Proyecto de Investigación. Introducción a la Metodología Científica*. (5° ed.). Caracas. Venezuela. Editorial Episteme. C.A.
- Balcells, M. (2000). *Cannabis sativa*. 12(02). Disponible en: <file:///C:/Users/DIOS%20ES%20BUENO/Downloads/monografa%20cannabis%202000.pdf>.
- Belito y col. (2014). Receptores Cannabinoides. (Ponencia). Hospital Nacional Cayetano Heredia. Disponible en: <https://es.slideshare.net/GonZeD/cannabinoides>
- Beverido, S. (2010). Consumo de marihuana y sus efectos en la salud mental y las habilidades cognitivas necesarias para el aprendizaje. *Rev Med UV, Julio-Diciembre; 3(1)1-19*.
- Bilbao, I. y cols (2009). Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. Servicio de nefrología Universidad de Navarra, Pamplona, España. *Nefroplus; 2(1)*. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-vol-2-num-1-sumario-X1888970009X00042>.
- Calderón, C. (2017). Valoración medico legal del consumo de la marihuana sintética. 34 (2), Edición virtual. Costa Rica
- Carvalho, J. (2007). Historia de las drogas de la guerra contra su difusión. Disponible en: http://www.works.bepress.com/jose_theodoro_carvalho/1.
- Caraballo, A. (2015). Pruebas de Laboratorio interpretación clínica. Gráficas Márquez C.A. Universidad de Los Andes- Mérida- Venezuela.
- Candela Garcia, Eva, Espada Sanchez, Jose Pedro (2006). Una revisión histórica sobre los usos del Cannabis y su legalización. Salud y drogas. (En línea) fecha de consulta: 15 de julio de 2019).

- Disponibles:<http://www.redalyc.org/comocitar.ou?id=83960103>.
- Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (1999). Gaceta Oficial No. 36.860. Diciembre 30.
- Córdova, A. y cols (2010). Bienestar subjetivo y calidad de vida en jóvenes usuarios y no usuarios de drogas. *Revista Intercontinental de Psicología y Educación* 12(1)1-9.
- Duque, A. (2018). Las enfermedades crónicas. *Biomédica Instituto Nacional de Salud*.38(1).
- Durán, M. (2005). Uso terapéutico de los cannabinoides. *Eguzkilore* 19(1).
- Dräger Safety Hispania, S.A. (s/f). *Abuso de sustancias y técnicas diagnósticas*. Drogas de abuso y medicamentos. Editado por Dräger Safety Hispania, S.A.
- Earleywine, M. (2005). *Entender la marihuana. Reconsiderando la evidencia científica*. Barcelona, España. Edición Original. Masson,S.A.
- ELITech Clinical Systems (2018). Creatinine Jaffe. SEPPIM S.A.S. Francia.
- Fassio A.,y cols. (2013). *Cannabis sativa L*. Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria. 2013. Montevideo . Uruguay. Disponible en: http://www.mgap.gub.uy/sites/default/files/canamo_inia_uruguay.pdf.
- Fabrega, A. (1988). *El Mundo de las Drogas*. Mérida, Venezuela, 1ra edición. Consejo de estudios de postgrado y consejo de publicación de la universidad de los andes.´
- Ferrer, C.(2005).*La Biblia del Cannabis*. Terapéutica, cultivo e historia de la planta prohibida.España. 2da edición. Editorial: Carena.
- Fundación Instituto Catalán. (2007). *Entidad de investigación, divulgación y acción*. Parlamento de Cataluña del año 2007.
- Garat, G. (2015). El camino. Como se regulo el cannabis en Uruguay, según sus actores políticos y sociales. Disponible en:<http://library.fes.de/pdf-files/bueros/uruguay/11201.pdf>. (Consultado: 10//05/2018).
- Gil, M., y Gil, A. (2009). Consumo de drogas de diseño entre los adolescentes españoles: Determinantes demográficos y psicosociales. Persona: *Revista de la Facultad de Psicología*.

- Gutiérrez, G. (2007). Características del cannabis sativo y sus efectos en el organismo humano. Disponible en:
http://www.fiscaliadechile.cl/observatoriodrogaschile/documentos/publicaciones/caracteristica_cannabis_sativa_GA.pdf. [Consulta: 2018, mayo 21].
- Hernández, S., Fernández, C. y Baptista, L. (2014). 6ta edición. *Metodología de la investigación*. México DF: McGraw-Hill interamericana de México.
- Hollister, L., Gillespie, H., Ohlsson, A., Lindgren, J., Wahlen, A. y Agurel, S. (1981). Do plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication. *The journal of clinical pharmacology*. Disponible en: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10bra.1002/j.1552-4604.1981.tb02593>.
- Hourmilogue, M. (1997). Temática del uso indebido de drogas. Obtenido de temática del uso indebido de drogas. Disponible en:
http://www.oocities.org/marcelah_arg/qdroga.pdf. [Consulta: 2018, abril 30].
- Huidobro E., Juan Pablo, Tagle, Rodrigo, & Guzmán, Ana María. (2018). Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Revista médica de Chile*, 146(3), 344-350. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300344>
- Instituto Nacional de Drogas de Abuso. (2018). *Cannabinoides sintéticos K2/Spice*. EE.UU. Disponible en:
<https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/drugfacts-syncannabinoids-spanish.pdf>
- Julie, H. y cols. (2017). Consumo de marihuana y tasa de filtración glomerular estimada en adultos jóvenes. *Revista Clin j Am Soc Nephrol*. 12(10): 1578–1587. doi: 10.2215/CJN.01530217, PMID: 28111117
- Larrinaga, G. y Vergel S. (2001). Neurobiología de la drogadicción. Disponible en:
<http://hedatuz.euskomedia.org/7469/1/04177196.pdf>. [Consulta: 2018, mayo 23].
- La Ley Orgánica de Drogas de la República Bolivariana de Venezuela*. Gaceta Oficial N° 39.546. Caracas 05/11/2010.

- Leal, P., Betancourt, D., González, A., Romo, H. (2018). Breve historia sobre la marihuana en Occidente. *Rev Neurol* 67 (04):133-140. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2017522>.
- López, A. y cols (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 45(4):1-6. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1870-01952014000400004&lng=es&tlng=es[consulta:2016, noviembre 17. monografa%20cannabis%202000.pdf. [Consulta: 2018, abril 30].
- Mayorga, F. y Vidales, G. (2013). Cannabinoides y endocannabinoides como herramienta para el desarrollo posibles antineoplásicos en caninos. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rori/v18n1/v18n1a08.pdf>. [Consulta: 2018, mayo 23].
- Molina, M. (2008). El cannabis en la historia: pasado y presente. *Revista cultura y droga de Colombia*. 3(15):95-110. Disponible en: http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consultas/Droga_de_Abuso/Articulos/historia7.pdf. [Consulta: 2018, junio 01].
- Montoya, C et al (2006). Cannabis II informe de comisión clínica. Disponible en: <http://www.aperturas.org/articulos.php?id=0000379>. [Consulta: 2018, mayo 26].
- Moore, S. y cols. (2007), Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review.
- Muñoz, F., González, E., Serrano, M., Antequera, R., & Álamo, C. (2011). Una visión histórica de las drogas de abuso desde la perspectiva criminológica (Parte II). Cuaderno de medicina forense.
- Netzahualcoyotzi, C., y cols. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide. Disponible en: <http://www.cirbiomedicas.uady.mx/revbiomed/pdf/rb092026.pdf>. [Consulta: 2018, mayo 23].
- Observatorio de Drogas de Colombia. (2019). Sustancias psicoactivas. Disponible en: <http://www.odc.gov.co/problematica-drogas/consumo-drogas/sustancias->

psicoactivas

Observatorio de Drogas de Chile (2018), SENDA. La marihuana como puerta de entrada a otras sustancias. Disponible en:

<http://www.senda.gob.cl/observatorio/>

ONA: Oficina Nacional Antidrogas (2011). Balance de la lucha Antidrogas en Venezuela. *Plan Nacional Antidrogas 2009-2013*. Estudio Nacional de Drogas de Población en General (ENADPOG).

Park, F. y cols 2017. Los cannabinoides y el riñón efectos en la salud y la enfermedad. Nov 1; 313(5): 58-67 DOI: 10.1152/ajprenal.00290.2017.

Pascale, A. (2015). Consumo de drogas durante el embarazo. Disponible en: <http://www.mysu.org.uy/wp-content/uploads/2015/07/Consumo-deandrogas-durante-el-embarazo-Revision-MSP.pdf>. [Consulta: 2018, junio 07].

Pascual, F. (2009). *Antecedentes históricos de las Adicciones. Del siglo XIX hasta 1940*. En Torres, (Ed.). Historia de las adicciones en la España contemporánea. Barcelona: Socidrogalcohol.

Piedra C. et al (2009). La marihuana y el sistema endocannabinoide de sus efectos recreativos a la terapéutica. <http://www.cirbiomedicas.uady.mx/revbiomed/pdf/rb092026.pdf>. [Consulta: 2018, junio 10].

Pomilio, A. y Vitale, A. (2006). Técnicas para la determinación cualitativa y cuantitativa de drogas de abuso en fluidos biológicos. *acta de bioquímica clínica latinoamericana*, 40(3):347-382. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53540310>

Ramos, A. y Fernández, J. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. Madrid, España: Editorial Ediciones, 12(2).

Restrepo V Cesar A, Carlos A Buitrago V, Jaime J Torres S y John Serna F. marzo 2012. nefrología básica 2. Mil ideas. Bogotá-Colombia: Editorial la patria s.a Disponible en: <http://asocolnef.com/formacion-2/formacion/libro-nefrologia-basica-2/>

Sáenz Rovner, Eduardo. (2007). La prehistoria de la marihuana en Colombia: consumo y cultivo entre los años 30 y 60. *Cuadernos de Economía*, 26(47), 205-222.

Retrieved July 15, 2019. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-47722007000200008.

Santodomingo, J. (2009). *Historia de las adicciones y su abordaje en España*. En Torres, M.A. (Ed.) *Historia de las adicciones en la España Contemporánea*. Ed. Barcelona: Socidrogalcohol.

SENA. Servicio Nacional de Aprendizaje. (2008). *Cannabis medicinal*. Medellín Colombia. Disponible en:

<http://www.sena.edu.co/es-co/Noticias/.../Forms/DispForm.aspx?ID=25>

Slapak, S., y Grigoravicius, M. (2007). "Consumo de drogas": La construcción de un problema social. *Anuario de investigaciones*.

Small, E., and Arthur, A. Cronquist. (1976). *A Practical and Natural Taxonomy for Cannabis Ernest*. 25(4) Published by: International Association for Plant Taxonomy (IAPT) DOI: 10.2307/1220524 Stable Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/1220524>.

The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2017). *The health effects of Cannabis and Cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*. Washington, DC: The Nacional Academies. DOI: 10.17226/24625

Torres, F. (2012). Efectos de la marihuana en la cognición: una revisión desde la perspectiva neurobiológica. *Rev. Perú Med Exp Salud Pública*.4(1):1-15

Tucci, S. y Kirkham, T. (2004). Relaciones entre el sistema endocannabinoide y apetito: nuevos horizontes en el manejo de la obesidad. *Revista venezolana de endocrinología y metabolismo*. Disponible en:

http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s169031102004000300002&ing=es&tlng=es [consulta:2016, julio 10].

Universidad Pedagógica Experimental Libertador (UPEL, 2016). 5ta edición. *Manual de trabajo de grado de especialización y maestría y tesis doctorales*. Caracas. D.C. FEDUPEL

UNODOC. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito. (2010).

Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis.
Descripción de la planta del Cannabis y los productos ilícitos del Cannabis.
Editorial: Naciones Unidas Nueva York.

UNODC. (2015). Informe Mundial sobre las Drogas 2015. United Nations Office on
Drugs and Crime. Disponible en:<http://www.unodc.org/wdr2015>.

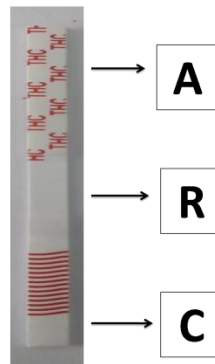
Ventura 2006. Dependencia de Cannabis. Disponible en:
https://www.emagister.com/uploads_courses/Comunidad_Emagister_34001_34001.pdf. [Consulta: 2018, junio 11].

Villanueva, C. (2010). Los pros y los contras del uso de la marihuana. *Cuicuilco*, 17(49),
13-30. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-16592010000200002&lng=es&tlng=es. (Consultado: 19/04/2018).

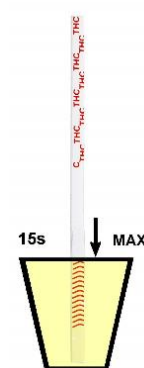
Wiener Lab. (2000). Urea cinética AA. Para la determinación de urea en suero, plasma
u orina. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Argentina.

Zuardi, A. (2006). Historia del cannabis como medicina: una revisión. *Revista
Brasileira de psiquiatria*, 28(2),153-157. Disponible en:
<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbp/v28n2/29785.pdf>.

ANEXO 1. Tira reactiva para THC. A) Identificación: Un código de 3 a 4 letras pintado en la tira para la identificación del medicamento que se está probando. R) Área de control y positividad de la prueba: El resultado positivo o negativo de la prueba se muestra aquí. C) Zona de absorción: La punta de la tira debe ser sumergida en la muestra de la orina.



ANEXO 2. Método de medición. Sumergir la tira hasta la zona indicada de rojo de 15 a 20 segundos y esperar 5 min antes de leer los resultados.



ANEXO 3. Control y prueba positiva: marcada una línea (C) de rojo, puede validar

que la tira se encuentra en buen estado y que la concentración del metabolito en orina está por encima de 50ng/ml de orina

Lectura:



ANEXO 4. Prueba negativa: Dos líneas aparecen en el área de resultado (C= control C Y T= test que indica que la sustancia ni está presente en la muestra y que por lo tanto la concentración de la sustancia es 0 o está por debajo de 50ng/ml de orina.

www.bdigital.ula.ve



ANEXO 5. Prueba invalida: aparece una marca roja en la región de TEST o no aparece nada, esto indica que la prueba fue realizada erróneamente o que está dañada, se sugiere repetir la prueba o cambiar de lote.

ANEXO 6.



CUESTIONARIO DE PREGUNTAS

NOMBRE

COMPLETO _____

SEXO: MUJER___ HOMBRE_____ Edad: ())

ESTADO CIVIL: SOLTERO_____ CASADO_____ VIUDO_____

DIVORCIADO_____

CON QUIEN VIVE USTED ACTUALMENTE: SOLO_____ PAREJA_____ HIJOS_____

PADRES_____ SOLO PADRE_____ SOLO MADRE_____ OTROS

ESPECIFICAR_____

NIVEL DE ESTUDIO_____

PAIS DE NACIMIENTO_____

CIUDAD_____ PUEBLO_____

A CONTINUACION SE PRESENTAN UNA SERIE DE PREGUNTAS

**REALACIONADAS CON EL USO DE DROGAS, QUE SERAN UTILIZADAS COMO
PARAMETRO DE INCLUSION O EXLUSION PARA ESTE ESTUDIO**

PRESENTA USTED ALGUNA PATOLOGIA_____ CUAL:

ANTECEDENTES FAMILIARES EN CUANTO A PATOLOGIAS PRESENTAN:

DIABETES_____ ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR_____ OTRA, CUAL.

ESPECIFICAR_____

PRESENTA USTED ANTECEDENTES FAMILIARES DE CONSUMO DE:

CIGARILLO_____ TABACO___ HACHIS O

MARIHUANA_____ TRANQUILIZANTES_____

SEDANTES_____ PSICOTROPICOS_____ O ALGUNA OTRA SUSTANCIA CUAL,

ESPECIFICAR_____

FUMA USTED: CIGARRILLO _____ TABACO _____ HACHIS O
MARIHUANA _____ COCAINA _____ OTROS _____
CON QUE FRECUENCIA POR: DIA _____ SEMANA _____ MES _____

HACE USO USTED DE CUALQUIER OTRA SUSTANCIA CUAL,
ESPECIFICAR _____
CON QUE FRECUENCIA POR: DIA _____ SEMANA _____ MES _____

TOMA TRANQUILIZANTES, SEDANTES, PSICOTROPICOS O ALGUN
MEDICAMENTO CUAL: _____
CON QUE FRECUENCIA POR: DIA _____ SEMANA _____ MES _____

DESDE HACE CUANTOS AÑOS APROXIMADAMENTE HACE USO USTED DE
ESTAS SUSTANCIAS: ESPECIFICAR CADA UNA CON TIEMPO _____
() _____ () _____ () _____
_____ () _____ () _____

Cada cuanto tiempo se realiza exámenes químicos _____ Cuando fue la última
vez _____

ANEXO 7.



Carta de consentimiento informado

Mérida _____ de _____ del año _____

Yo _____ que me identifico _____ y
con _____ domicilio
en: _____ declaro que
me ha sido explicado ampliamente por

Sobre la investigación que se llevara a cabo por la misma estudiante, del 7mo semestre de Bioanálisis de la Universidad. El Objetivo general de este estudio es analizar los parámetros bioquímicos de urea y creatinina en estudiantes consumidores de Cannabis sativa, pertenecientes al núcleo Mérida de la universidad de los andes.

Es importante que usted sepa que su anonimato está garantizado. El equipo de investigación mantendrá total confidencialidad con respecto a cualquier información obtenida en este estudio, ya que su nombre no aparecerá en ningún documento, ni en las bases de datos que utilizaremos. Los datos obtenidos serán utilizados exclusivamente para los fines de la presente investigación.

Sin perjuicio de los procedimientos que se realizaran declaro tener plena capacidad, conciencia y lucidez para decidir y aceptar el procedimiento de

Bajo mi completa responsabilidad estoy de acuerdo en suministrar las muestras solicitadas

Nombre y firma del participante

Nombre y firma del tesista

ANEXO 8. TIRA REACTIVA ONE STEP RAPID TEST

D-THC-11 Marijuana Rapid Test Strip (Urine)

INDICATIONS

The THC Rapid Test Strip (Urine) is a rapid visual immunoassay for the qualitative presumptive detection of THC metabolites (11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid) in human urine specimens.

INTERFERENCE

Marijuana, cannabis or tetra-hydro-cannabinol (THC) is a hallucinogenic agent derived from the flowering portion of the hemp plant. Smoking is the primary method of use of marijuana/cannabis. Higher concentrations of THC metabolites in urine are associated with chronic use of marijuana/cannabis. Symptoms of intoxication, including short-term memory, anxiety, paranoia, depression, confusion, hallucinations and increased heart rate (a tolerance to the cardiac and psycho-tropic effects can occur, and withdrawal syndrome produces restlessness, insomnia, anorexia and fatigue).

The test is designed to detect the presence of marijuana in 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid, and its glucuronide. This means that the presence of detected cannabinoids, including the primary carboxyl metabolite, in the urine indicates marijuana/cannabis use.

PRINCIPLE

The THC Rapid Test Strip (Urine) has been designed to detect the THC metabolites through visual interpretation of color development in the internal strip. The membrane was immobilized with THC conjugate on the test region, and the sample pad was pre-coated with colored anti-THC metabolites antibodies colloidal gold conjugate. After specimen urine was added, the conjugate competes among the antibodies for the antigen sites. If the concentration of the conjugate is sufficient to form a visible line, the formation of a visible precipitate in the test region occurs when the urine is negative for the drug. If the concentration of the conjugate is insufficient to compete with the antibodies, the conjugate will not prevent attachment of the colored antibody-colloidal gold conjugate to the drug conjugate zone on the test region. Therefore, absence of the colored band on the test region indicates a positive result. The test is designed to detect the presence of the drug in a 10-minute period. This indicates that proper volume of specimen has been added and membrane wicking has occurred.

REAGENTS

Each test consists of a reagent strip composed of:
 • Membrane: The membrane is coated with anti-THC metabolites antibodies, and less than 0.0015 mg of antibody components.
 • Control zone: Each test contains goat anti-rabbit IgG antibody. The test zone of each test contains drug-bovine protein antigen conjugate, and the conjugate pad of each test contains monoclonal anti-THC antibody and rabbit antibody-colored particle complex.

MATERIALS

Materials Provided:

- Individually packed test strips
- Disposable pipettes

Materials Required but Not Provided:

- Positive and negative controls
- Centrifuge

PRECAUTIONS

For professional *in vitro* diagnostic use only.

- Do not use after expiration date indicated on the package. Do not use the test if its foil pouch is damaged.
- This kit contains elements of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals does not totally guarantee the absence of transmissible pathogenic agents. It is therefore, recommended that those products be treated as potentially infectious, and handled observing the usual precautions.
- Avoid cross-contamination of specimen by using a new specimen collection container for each specimen obtained.
- Read the entire procedure carefully prior to performing any tests.
- Specimens should be collected in clean, dry, sterile containers and kept as handled. Handle all specimens as if they contain infectious agents. Observe established precautions against microbiological hazards throughout the procedure and follow the standard procedures for proper disposal of specimens.
- Wear protective clothing such as laboratory coats, disposable gloves and eye protection.
- Humidity and temperature can adversely affect results.
- The used testing materials should be discarded in accordance with local, state and/or federal regulations.

STORAGE AND STABILITY

- The kit should be stored at 2-30°C until the expiry date printed on the sealed pouch.
- Do not store in the presence of moisture in the sealed pouch until use.
- Do not freeze.
- Care should be taken to protect the components of the kit from contamination. Do not use if there is evidence of microbial contamination or discoloration. Biological contamination of dispensing equipment, containers or reagent can lead to false results.

SPECIFICITY AND CROSS-REACTIVITY

- The THC Rapid Test Strip (Urine) is intended only for drugs with human urine specimens.
- Collected urine specimens must be put in clean, dry containers.
- Perform the testing immediately after the specimen collection. Do not leave the specimens at room temperature for more than 2 hours. Do not store at 2-8°C for up to 48 hours. For long term storage specimens should be kept below 20°C.
- Bring specimens to room temperature prior to testing. Frozen specimens must be completely thawed and mixed well prior to testing. Avoid repeated freezing and thawing of specimens.
- Do not use specimens with any visible signs of microbial contamination or precipitation, in case they need to be shipped.

PROCEDURE

- Bring tests, specimens, buffer and/or controls to room temperature (15-30°C) before use.
- Remove the test from its sealed pouch, or remove one strip from the container, and use it as soon as possible. The test strip must be performed within one hour. Containers should be closed tightly after removing strips.
- Hold the strip by the end, where the product name is printed. To avoid contamination, do not touch the strip with your hands.
- Hold the strip vertically, dip the test strip in the urine specimen for at least 10-15 seconds. Do not immerse past the maximum line (MAX) on the test strip.
- After the test has finished running, remove the strip from the specimen and place it on a flat surface. Wait for 5 minutes. Do not interpret the results after 5 minutes.

INTERPRETATION OF RESULTS

POSITIVE: Only one colored band appears, in the control region (C). No apparent colored band appears in the test region (T).

NEGATIVE: Two colored bands appear on the membrane. One band appears in the control region (C) and another band appears in the test region (T).

INVALID: Control band fails to appear. Results from any test which has not produced a control band at the specified position must be discarded. Please review the procedure and reagents. If the problem persists, contact your distributor immediately and contact your health distributor.

NOTE:

- The intensity of color in the test region (T) may vary depending on the concentration of analytes present in the specimen. A positive result is indicated by the appearance of a colored band. Note that this is a qualitative test only, and cannot determine the concentration of analytes in the specimen.
- A negative result may not necessarily indicate drug-free urine. Negative results can be obtained from a specimen with a low concentration of the drug. A positive result may be obtained from a specimen with a high concentration of the drug. A negative result may not necessarily indicate drug-free urine. Negative results can be obtained from a specimen with a low concentration of the drug. A positive result may be obtained from a specimen with a high concentration of the drug.

PHARMACOKINETICS

The THC test uses a competitive and shifted against a commercially available test with a sensitivity of 50 ng/ml. 120 specimens taken from subjects who claim to be non-consumers were examined under both tests. The results were 100% in agreement.

REPRODUCIBILITY

The reproducibility of the THC test was verified by blind tests performed at a four different locations. Of the 60 samples with 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid concentration of 25 ng/ml, all were determined negative. Of the 60 samples with 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid concentration of 100 ng/ml, all were determined positive.

PRECISION

Test results were determined by blind tests with control solutions. Controls with 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid concentration of 75 ng/ml should provide a positive result.

SPECIFICITY

The specificity of the DIMA Drug Screen THC Test was tested with the substances listed below, all of which can be found in a normal urine specimen.

The following compounds with a similar chemical structure yield a positive result at the specified concentration (see table).

Concentration (ng/ml)	11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH	11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH	11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH	11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH
50	+	+	+	+
100	+	+	+	+
1500	+	+	+	+
15000	+	+	+	+
25000	+	+	+	+

With exceptions of the above, for the respective parameter listed, with/without drug, resp. drug metabolites, all following listed compounds reacted negative up to a concentration of 100 ng/ml.

Acetaminophen	Guaiac (Glyoxy) Filter
Albuterol	Hydrocodone
Aluminum	Imipramin
Amiripidim	(-)-Isoproterenol
Aspirin	Lidocain
Benzydol	(-)-Nicotin
Metoprolol	Oxalic Acid
Verapamil	Pseudoephedrin
Verapamil	Phenothiazin
Verapamil	Phenylthylamine
Verapamil	Procain
Verapamil	Quinidin
Verapamil	Ranitidin
Verapamil	Riboflavin
Verapamil	Sulfadiazin
Verapamil	Tiamin
Verapamil	Vitamin C
Verapamil	Clonazepam

INTERFERENCE

- Batch RC: Deposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 2nd ed. Davis: Biomedical Publishing, 1976.
- Urine Testing for Drugs of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA), Research Monograph 73, 1986.
- Thomas L. eds., Labor and Diagnosis, 6. ed., Thieme-Verlag, Stuttgart, Frankfurt, 2005.
- Urine Testing for Drugs of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA), Research Monograph 73, 1986.
- McLay AJ. Drug-analysis technology—pitfalls and problems of drug testing. Clin Chem. 1987 Oct; 33(11 Suppl): 131A-40B.
- Urine Testing for Drugs of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA), Research Monograph 73, 1986.

QUALITY CONTROL

Internal procedure controls are included in the test. A colored band appearing in the control region (C) is considered an internal positive procedural control, confirming sufficient specimen volume and correct procedural technique.

External controls are included with the kit. It is recommended that positive and negative controls be used to verify the test procedure and to ensure the test procedure will be performed properly.

LIMITATIONS OF THE TEST

The THC Rapid Test Strip (Urine) is for professional *in vitro* diagnostic use, and should be used only for the detection of THC metabolites in urine.

The test is designed to detect the presence of marijuana in 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid. A secondary analytical method must be used to obtain a confirmed result. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) is the preferred confirmatory method.

The test is designed to detect the presence of marijuana in 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid. A secondary analytical method must be used to obtain a confirmed result. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) is the preferred confirmatory method.

The test is designed to detect the presence of marijuana in 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid. A secondary analytical method must be used to obtain a confirmed result. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) is the preferred confirmatory method.

The test is designed to detect the presence of marijuana in 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid. A secondary analytical method must be used to obtain a confirmed result. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) is the preferred confirmatory method.

ANEXO 9. RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA DE ORINA

- **Luego de la persona estar de acuerdo en participar en la investigación y haya firmado el consentimiento informado, además de suministrar las respuestas necesarias para llenar el cuestionario de preguntas, se procedió a la recolección de la orina.**
- **En un primer momento, la persona (el estudiante) estuvo bajo la supervisión de un especialista.**
- **La persona recolectó la orina delante del especialista, cuidando que el estudiante no adultere la muestra.**
- **Debe tomarse en el laboratorio.**
- **La muestra recolectada es sometida a la prueba de Anti- Doping para determinación de metabolitos de THC en orina.**

ANEXO 10. CREATININA ELITech Clinical Systems



CREATININE JAFTE

Referencias :
 CRCC - 0600 2 x 125 mL
 CRCC - 0700 4 x 250 mL

Composición del kit :
 R1 1 x 50 mL + R2 1 x 50 mL + Std 1 x 5 mL
 R1 2 x 250 mL + R2 2 x 250 mL + Std 1 x 5 mL



- Interferencias **
 According to SFBC recommendations, some studies have been performed to determine the level of interference from different components

Bilirrubina: Negative bias from 3 mg/dL (51.3 µmol/L) for level serum at 2.15 mg/dL. Negative bias from 25 mg/dL (427 µmol/L) for level serum at 7.8 mg/dL.

Hemoglobina: Negative bias from 200 mg/dL (2 g/L).

Glucosa: No significant interference up to 550 mg/dL (30.53 mmol/L).

Triglicéridos: No significant interference up to 500 mg/dL (5.65 mmol/L). Triglicéridos equivalent.

Ascorbic acid: None at physiological concentrations. Positive bias from 20 mg/dL (1136 µmol/L) on normal sera.

In very rare cases, monoclonal gammopathies (multiple myeloma), in particular IgG type (Waldenström macroglobulinemia) can cause unreliable results.⁽¹⁾

Other compounds may interfere. ⁽²⁾

- On board stability / calibration frequency on Cobas Mira (no refrigeration)
 On-board stability (One-reagent and Treatment preparation) 8 hours

Calibration frequency 8 hours

Recalibrate when reagent lots change, when quality control results fall outside the established range, and after a maintenance operation.

Hombrs
 0.8 - 1.3
 71 - 115

Mujeres
 0.6 - 1.2
 53 - 100

mg/dL
 0.8 - 2.0
 71 - 177

mmol/24 h
 53 - 123
 4.7 - 11.8

mg/dL*
 3.5 - 10.6

* para un volumen de orina de 1.5 l por 24 horas

Nota: Se recomienda que cada laboratorio establezca y mantenga sus propios valores de referencia. Los datos aquí proporcionados son únicamente una indicación.

PROCEDIMIENTO
 Este reactivo puede ser usado en la mayoría de automatadas, semi-automatadas y en el método manual.

Aplicaciones: según demanda.

Longitud de onda 500 nm
 Temperatura 37 °C

- Procedimiento de un reactivo

Reactivo de trabajo	200 µL
Estándar o Muestra	20 µL

Mezclar y leer la absorbancia (A1) a los 25 segundos de añadir la muestra a el estándar. Leer una segunda vez la absorbancia (A2) a los dos minutos de la primera lectura.

- Procedimiento de dos reactivos

Reactivo R1	100 µL
Reactivo R2	100 µL

Mezclar y esperar 25 segundos

Estándar o muestra	20 µL
--------------------	-------

Mezclar y leer la absorbancia (A1) tras añadir la muestra o el estándar. Leer de nuevo la absorbancia (A2) a los dos minutos de la primera lectura.

CÁLCULO
 (A2-A1) Muestra n = concentración del estándar
 (A2-A1) Estándar n

Tener en cuenta el factor de dilución al diseñar la creatinina en la orina.

Factor de conversión
 mg/dL x 0.0843 = µmol/L
 mg/dL x 10 = mg/L

CALIBRACION
 El valor del estándar Creatinina Estándar 2 mg/dL es trazable al estándar internacional IgG1 suero (del National Institute of Standards and Technology).

La linealidad de calibración es específica para cada equipo (para Cobas Mira véase el § DATOS DE RENDIMIENTO).

CONTROL DE CALIDAD
 Para asegurar la calidad adecuada, se recomiendan sueros control ELITROL I (control normal) y ELITROL II (control anómalo).

DATOS DE RENDIMIENTO A 37 °C en COBAS MIRA

- Rango lineal
 El rango de linealidad es de 0.3 a 15 mg/dL (27 a 1326 µmol/L).

- Límite de detección **
 Se determinó de acuerdo al protocolo de SFBC, el límite de detección es igual a

Procedimiento de un reactivo 0.17 mg/dL (15 µmol/L)
Procedimiento de dos reactivos 0.08 mg/dL (6 µmol/L)

- Sensibilidad analítica
Procedimiento de un reactivo
 El promedio de variación de la señal analítica es de 25.6 x 10⁻⁴ IA por mg/dL de creatinina (0.29 IA por mmol/L) para un paso de luz de 1 cm.

Procedimiento de dos reactivos
 El promedio de variación de la señal analítica es de 26.5 x 10⁻⁴ IA por mg/dL de creatinina (0.30 IA por mmol/L) para un paso de luz de 1 cm.

- Precisión
Procedimiento de un reactivo

Nivel	Reproducibilidad intraséptica			Reproducibilidad interséptica		
	n	Media	CV %	n	Media	CV %
Nivel 1	20	0.68	6.0	5.7	1.60	141
Nivel 2	20	1.84	16.3	1.9	2.93	259
Nivel 3	20	7.04	62.2	1.1	6.32	569

Procedimiento de dos reactivos

Nivel	Reproducibilidad intraséptica			Reproducibilidad interséptica		
	n	Media	CV %	n	Media	CV %
Nivel 1	20	0.61	5.4	2.2	0.60	53
Nivel 2	20	1.61	14.2	2.7	1.54	136
Nivel 3	20	6.71	59.3	0.8	6.44	569

- Corrección
 Un estudio comparativo fue llevado a cabo entre el método ELITech y otro método comercial (método Jaffe) en 38 muestras de suero. Las concentraciones de los sueros fueron entre 0.19 y 6.35 mg/dL (17 y 561 µmol/L).
 Los parámetros de la regresión lineal fueron los siguientes:
 Coeficiente de correlación (r) = 0.9904
 Regresión lineal y = 0.035 + 0.01 mg/dL (1 µmol/L)

Interferencias **
 De acuerdo con las recomendaciones de SFBC, se han realizado algunos estudios para determinar el nivel de interferencia de diferentes componentes.

Bilirrubina: Tendencia negativa desde 3 mg/dL (51.3 µmol/L) para niveles en suero de 2.15 mg/dL. Tendencia negativa desde 25 mg/dL (427 µmol/L) para niveles en suero de 7.8 mg/dL.

Hemoglobina: Tendencia negativa desde 200 mg/dL (2 g/L).

Glucosa: No hay interferencia significativa hasta 550 mg/dL (30.53 mmol/L).

Triglicéridos: No hay interferencia significativa hasta 500 mg/dL (5.65 mmol/L) de triglicéridos equivalente.

Ascorbic Acid: Ninguna interferencia a concentraciones fisiológicas. Tendencia positiva desde 20 mg/dL (1136 µmol/L) en suero normal.

En casos muy raros, las gammopatías monoclonales (leucemia mieloma) en particular el tipo IgG (macroglobulinemia de Waldenström) pueden producir resultados poco confiables.⁽¹⁾

Pueden interferir otras sustancias ⁽²⁾

- Estabilidad en el equipo / frecuencia de calibración en Cobas Mira (no refrigeración)
 Estabilidad en el equipo (Procedimiento de un reactivo a de dos reactivos) 8 horas

Frecuencia de calibración 8 horas

Se debe ejecutar una nueva calibración si se cambia de lote de reactivo, si los resultados de uno o varios controles de calidad exceden el intervalo establecido y después de una operación de mantenimiento.

BIBLIOGRAPHIE / BIBLIOGRAPHY / BIBLIOGRAFIA

1. Abdon, C.A. Non protein nitrogenous compounds and renal function. *Clinical Chemistry: Concepts and Applications*, Ledwith, B. C., Corbridge, S. (W.B. Saunders eds. Philadelphia USA), (1993), 369.
2. Newman, D.J., Price, C.P., Non protein nitrogen metabolites. *Textbook of Clinical Chemistry*, 5th Ed., Burts, C.A., Ashwood, E.R. (W.B. Saunders eds. Philadelphia USA), (2001), 414.
3. Butler, A.R. The Jaffe reaction. Identification of the colored species. *Clin. Chem. Acta*, (1976), 49, 227.
4. Vanhalbe, J. Reaction of alkaline picrate with creatinine. Kinetics and mechanism of formation of the mono-creatinine nitro acid complex. *Clin. Chem.*, (1976), 22, 1064.
5. Tené, N.V. Control quality in laboratory tests. 3rd Ed. (W.B. Saunders eds. Philadelphia USA), (1992), 106.
6. *Journal of Clinical Chemistry*, 1998, 45, 1111-1114.
7. Bell, M. S. Dehydration. Protein precipitation as a possible important pitfall in the clinical chemistry analysis of blood samples containing monoclonal immunoglobulins. 2 cases reports and a review of literature. *Acta Clin. Lab.*, (2004), 69, 283.
8. Young, D.S. Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. 2nd edition. AACCP Press (1997).
9. Young, D.S. Effects of drugs on clinical laboratory tests. 4th edition. AACCP Press (1999).

SYMBOLS UTILISES SUR LES ETIQUETTES / SYMBOLS USED ON LABELS / SIMBOLOS USADOS EN LA ETIQUETA

LEI Número de lot / Lot Number / Número de lote / Aplicación / Aplicação

LI Consultar la notice d'utilisation / Consult instruction for use / Consulte el manual / Διαβάζετε τις οδηγίες χρήσης

IVD Dispositif médical de diagnostic in vitro / In vitro diagnostic medical device / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Διαγνωστικό ιατρικό διαγνωστικό in vitro

MA Adresse du fabricant / Manufacturer's address / Dirección del fabricante / Κατασκευαστή κατασκευαστή

TL Limites de température / Temperature limitation / Límites de temperatura / Περιορισμοί θερμοκρασίας

DE Date d'expiration / Expiration date / Fecha de caducidad / Ημερομηνία λήξης

REF Número de catálogo / Catalogue number / Número de catálogo / Αριθμός αναφοράς

PRECAUCIONES
 - El reactivo R2 contiene hidróxido de sodio. Es irritante (Xn) R36/38 Irrita ojos y piel.
 I26 En caso de contacto con los ojos, lávese inmediatamente con agua y consulte al médico.
 S37/39 Utilice guantes y protección ocular o facial.
 - Utilice material de vidrio limpio o nuevo para evitar contaminación.

- Para más información, la ficha de seguridad (MSDS) está disponible a solicitud para uso profesional.

TRATAMIENTO DE LOS RESIDUOS
 Todos los materiales de desecho deben eliminarse según los requisitos legales vigentes.

ESTABILIDAD DE LOS REACTIVOS
 Conservar a 2-25 °C y protegidos de la luz.
 Los reactivos y el estándar son estables hasta la fecha de caducidad que figura en la etiqueta.

Estabilidad del reactivo en el equipo
 La estabilidad es específica para cada equipo (para COBAS MIRA véase el § DATOS DE RENDIMIENTO).

PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD DEL REACTIVO DE TRABAJO
 - Procedimiento de un reactivo
 Mezclar 1 volumen de Reactivo R1 con 1 volumen de Reactivo R2.
 Estabilidad: 1 mes a 20-25 °C.
 - Procedimiento de dos reactivos.
 Los reactivos están listos para su uso.

MUESTRAS **
 - Muestra
 Suero.
 Plasma separado o fluoruro.
 Orina de 24 horas diluida en 120 con agua desionada antes del análisis (usando el equipo analizador no realiza la predicción).

- Conservación
 El suero es estable 24 horas a 2-8 °C.
 La orina es estable 4 días a 2-8 °C.
 Para un almacenamiento prolongado, las muestras deben congelarse.

VALORES DE REFERENCIA**

** Modificación con respecto a la versión anterior

(06/2013)
 PFI-CRCC-3-r18



ELITech Clinical Systems SAS - Zone Industrielle - 61500 SEES FRANCE

ANEXO 12. MULTICALIBRADOR

CHEMISTRY CALIBRATOR (MULTICALIBRADOR)

USO

La intención de uso del Multi-Calibrador es para la calibración de ensayos cuantitativos en instrumentos de química clínica semi y automatizados.

PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO

El Multi-Calibrador consiste en suero humano liofilizado. El suero humano contiene aditivos para proveer valores de ensayo definidos.

El Multi-Calibrador no contiene niveles de enzimas reforzados y no es recomendado para ensayos de enzimas.

PREPARACION DEL CALIBRADOR

1. Remover la tapa y el tapón de goma del vial a usarse.
2. Añadir 5.0 mL de agua destilada o desionizada al vial usando una pipeta adecuada.
3. Tape el vial con el tapón de goma y deje reposar por 20 minutos, hasta que asegure que la disolución este completa.
4. Antes de usar, invierta suavemente el vial 5 a 10 veces.

ALMACENAJE DEL REACTIVO

1. Almacenar el reactivo a temperatura de 2-8°C (refrigeración).
2. El multi-calibrador en polvo es estable hasta la fecha de expiración establecida en la etiqueta si es almacenado de 2-8°C.
3. El multi-calibrador reconstituido es estable hasta por 7 días almacenado a 2-8°C, con la excepción de bilirrubina, la cual es estable por 2 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

El Multi-Calibrador debe usarse de acuerdo a las instrucciones que acompañen el procedimiento a ensayarse. Mientras se sigan esas instrucciones, el suero control debe ser manejado de la misma forma que una muestra de paciente desconocido.

Nota: Los valores del Multi-Calibrador son detectables con NIST (NBS)-Materiales de Referencia Estándar.

PRECAUCIONES

Solo para uso in vitro.

Suero humano es usado en la fabricación de este producto. Cada unidad donante usada ha sido evaluada con reactivos aprobados con resultados negativos para HbsAG y no reactivos para anticuerpos de HIV.

Debido a que ningún método puede asegurar completamente que productos derivados de sangre humana no transmiten agentes infecciosos, es extremadamente recomendable que este producto se maneje con las mismas precauciones usadas con pacientes desconocidos. No use la boca, evite contacto con la piel y los ojos. Si hay derrame, enjuague el área afectada con agua. Para mayor información consulte la ficha de seguridad para el producto (MSDS). No utilice este producto después de la fecha de expiración impresa en la etiqueta.

VALORES DEL CALIBRADOR

NUMERO DE LOTE DEL KIT: S031012K EXPIRACION: 2020-03-31
NUMERO DE LOTE DEL VIAL: S031012B EXPIRACION: 2020-03-31

ANALITO	VALOR GENERAL	MINDRAY	OLYMPUS	XL 200/400	UNIDADES
Albumina	3.7	3.6	3.7	3.7	g/dL
Bilirrubina Directa	3.0	3.0	2.9	3.0	mg/dL
Bilirrubina Total	5.2	5.3	5.1	5.3	mg/dL
Calcio	11.9	12.1	11.7	12.0	mg/dL
Colesterol	189	190	187	188	mg/dL
Creatinina	5.1	5.1	5.2	5.1	mg/dL
Glucosa	168	167	168	170	mg/dL
Hierro	173	182	162	174	µg/dL
Magnesio	2.4	2.3	2.7	2.3	mEq/L
	3.0	2.8	3.3	2.8	mg/dL
	1.3	1.2	1.4	1.2	mmol/L
Fosforo	5.2	5.5	4.5	5.6	mg/dL
Proteina Total	6.5	6.4	6.4	6.7	g/dL
Triglicéridos	89	90	89	89	mg/dL
Urea	109	109	109	109	mg/dL
Urea Nitrógeno (BUN)	51	51	51	51	mg/dL
Ácido Úrico	8.1	8.1	8.1	8.1	mg/dL

JAS Diagnostics, Inc.
14100 NW 57a Court, Miami Lakes, FL 33014
Tel: 305.418.2320 Fax: 305.418.2721
www.etradiagnostics.com

Obelis (O.E.A.R.C.) "European Authorized Representative"
Avenue de Tervuren, 34 box 44 1040 Brussels Tel.: +32.2.732.59.54 Fax: +32.2.732.60.03
Email: mail@obelis.net

CE IVD

PL CALL-S031012K.01

REV: 10/25/2017