

Concepto Científico: Posibles peligros de la hoja de coca como alimento

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Coordinador

Iván Camilo Sánchez Barrera

Subdirector

Hernán Quijada Bonilla

Elaborado por:

Grupo de Evaluación de Riesgos en
Inocuidad de Alimentos (ERIA)

Revisado por:

Iván Camilo Sánchez Barrera
Coordinador Grupo ERIA

Aprobado por:

Hernán Quijada Bonilla
Subdirector de Análisis del Riesgo y
Respuesta Inmediata

© 2023, Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia

#OrgullosamenteINS



Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

Grupo de redacción:

Iván Rodrigo Astros Fonseca. Ingeniero Químico, Máster en Toxicología

Jhonny Eddison Vargas Hernández. ND, MSc. Genética Humana

Andrea del Pilar Mojica Cortés. Qca. M.Sc. Química

© 2023

Instituto Nacional de Salud

Bogotá, Colombia

Av. Calle 26 No. 51-20

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

Concepto Científico: Posibles peligros de la hoja de coca como alimento.

Instituto Nacional de Salud (INS). Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA).

Bogotá D.C. 2023

ISSN: 2422-0965

Para citar: Instituto Nacional de Salud; Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA). Concepto Científico: Posibles peligros de la hoja de coca como alimento. Bogotá, D.C., Colombia. 2023.

Todos los derechos reservados. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos autoriza la reproducción y difusión del material contenido en esta publicación para fines educativos y otros fines NO comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor, especificando claramente la fuente. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos prohíbe la reproducción del material contenido en esta publicación para venta, reventa u otros fines comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor. Estas solicitudes deben dirigirse al Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA).

Para solicitudes y comentarios comuníquese a: Avenida calle 26 No 51-20, Bloque E Of. E208 o al correo electrónico eria@ins.gov.co; ERIA 2023.

Todos los derechos reservados ©

Colombia, 2023

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Gestor de Riesgo

**Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
(INVIMA)**

Dirección de Alimentos y Bebidas

NORMA CONSTANZA SOTO TARQUINO

Coordinadora – Grupo Técnico de Vigilancia Epidemiológica

PAULA ANDREA PATIÑO SANDOVAL

Profesional Universitario – Grupo Técnico de Vigilancia Epidemiológica

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Revisores científicos

William Giovanni Quevedo Buitrago

Médico, MSc en Toxicología
Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Toxicología
Colombia

David Andrés Combariza Bayona

Médico, MSc en Toxicología
Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Toxicología
Colombia

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

Contenido

1.	Información del gestor	9
1.1.	Justificación	9
1.2.	Términos de referencia	9
1.3.	Alcance	9
2.	Introducción	11
3.	Generalidades	12
3.1.	Normatividad relacionada al cultivo y producción de coca	12
3.1.1.	Perú	15
3.1.2.	Bolivia	15
4.	Identificación y descripción del Nuevo alimento	17
4.1.	Nombre científico	17
4.2.	Sinónimos (nombres botánicos) que pueden utilizarse relacionados con el nombre científico	17
4.3.	Nombres comunes	17
4.4.	Partes utilizadas (raíz, hojas, semillas, etc.)	18
4.5.	Origen geográfico (continente, país, región)	18
4.6.	Nombre químico de acuerdo con la nomenclatura IUPAC	18
4.7.	Número CAS y Fórmula molecular	19
4.8.	Fórmula estructural (estereoquímica)	20
5.	Historia de uso y fuente del nuevo alimento	23
5.1.	Historia de uso general	23
5.1.1.	Historia de uso como alimento	23
5.2.	Evaluación de parámetros nutricionales	24
5.2.1.	Información composicional del alimento	25
5.3.	Evaluación de la Estabilidad	26
5.4.	Métodos de detección y diagnóstico	27
5.5.	Resultados analíticos obtenidos por el Invima	41
5.6.	Análisis de la Información sobre seguridad del alimento	41

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

5.6.1. Evaluación toxicológica.....	41
5.7. Cálculo del riesgo	46
6. Conclusiones	52
7. Recomendaciones	53
8. Limitaciones y futuras necesidades de investigación	54
9. Referencias.....	55



#OrgullosamenteINS



@INSColombia



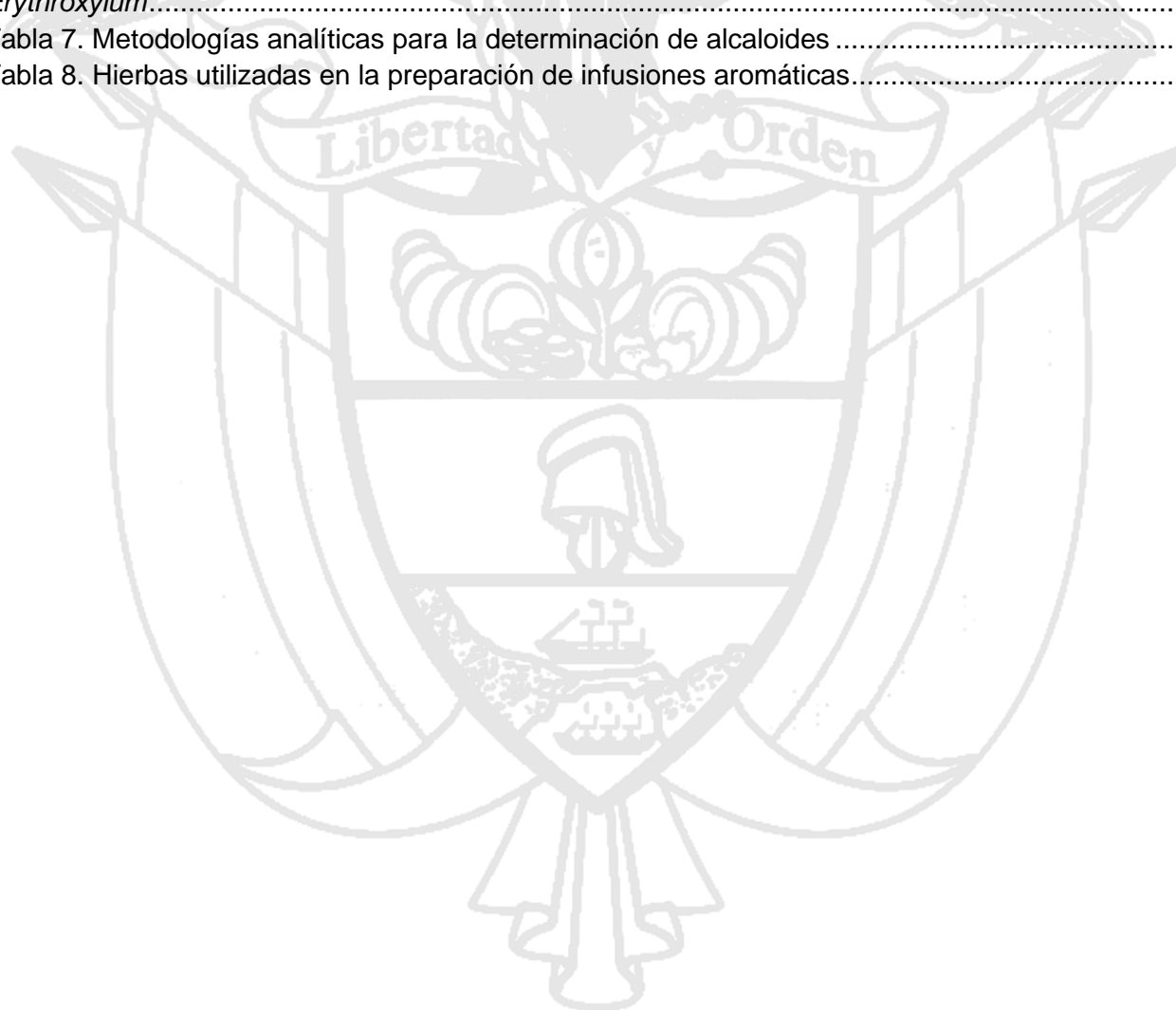
@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Tablas

Tabla 1. Taxonomía planta de <i>Erythroxylum coca</i>	17
Tabla 2. Nombre IUPAC de los alcaloides encontrados en la planta de <i>Erythroxylum coca</i>	18
Tabla 3. Numero CAS y formula molecular de los alcaloides encontrados en la planta de <i>Erythroxylum coca</i>	19
Tabla 4. Fórmula estructural de los alcaloides encontrados en la planta de <i>Erythroxylum coca</i>	20
Tabla 5. Parámetros nutricionales de las hojas de la planta de <i>Erythroxylum coca</i>	24
Tabla 6. Contenido de los alcaloides encontrados alcaloides en diferentes especies del género <i>Erythroxylum</i>	26
Tabla 7. Metodologías analíticas para la determinación de alcaloides	30
Tabla 8. Hierbas utilizadas en la preparación de infusiones aromáticas.....	46



#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

1. Información del gestor

1.1. Justificación

En el mercado nacional se encuentran productos que incluyen dentro de sus ingredientes derivados de la coca, situación que genera una preocupación dado que a la fecha son productos que no cuentan con la respectiva autorización de comercialización y su uso sucede en los territorios y comunidades indígenas.

Adicionalmente, se reconoce que la planta de coca (*Erythroxylum coca*) contiene los alcaloides cocaína y ecgonina en mayor concentración, los cuales son sustancias fiscalizadas y que por lo tanto su presencia en cantidades no seguras representa un riesgo para la salud pública.

Por lo anterior, el Invima solicita que se proyecte por parte del grupo ERIA, un documento científico que sirva de soporte para determinar los límites máximos permitidos de alcaloides en la planta de coca, para la protección de la salud de la población colombiana.

1.2. Términos de referencia

TdR 1. Antecedentes de referentes normativos que abordan el uso de la hoja de coca en alimentos, bebidas y bebidas alcohólicas.

TdR 2. Potenciales efectos toxicológicos de la hoja de coca usada en alimentos, bebidas y bebidas alcohólicas y su riesgo en salud pública por el contenido de cocaína y otros alcaloides relacionados de acuerdo con la información científica disponible

1.3. Alcance

El presente documento corresponde a un concepto científico en el cual se profundiza la revisión de información de carácter normativo y técnico-toxicológico, respecto a los efectos a la salud que pueden tener la adición de la hoja de coca (*Erythroxylum spp*) en bebidas y alimentos asociado al contenido de alcaloides. Igualmente, se hace búsqueda de soportes con relación a la historia de consumo de la hoja de coca, encontrando principalmente el consumo en forma de té.

Se debe resaltar que son excluidos del presente documento el clorhidrato de cocaína (CAS 53-21-4) y el consumo del mismo vía inhalatoria o intravenosa, y solo se tiene en cuenta el consumo de las hojas de coca (*Erythroxylum spp*) como alimento vía oral.

La literatura técnica y científica consultada incluye referencias particulares de acuerdo con los criterios de cada sección, obtenida de las bases de datos de Science Direct, PubMed, EBSCO, OMS, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por su sigla en inglés), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) y regulaciones

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

internacionales. Para la búsqueda de información se usan los siguientes descriptores de búsqueda en el intervalo de tiempo desde 1950 hasta julio del 2023: “Coca leaves, Coca leaves effects, Tropane Alkaloids, Coca in food”.



#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



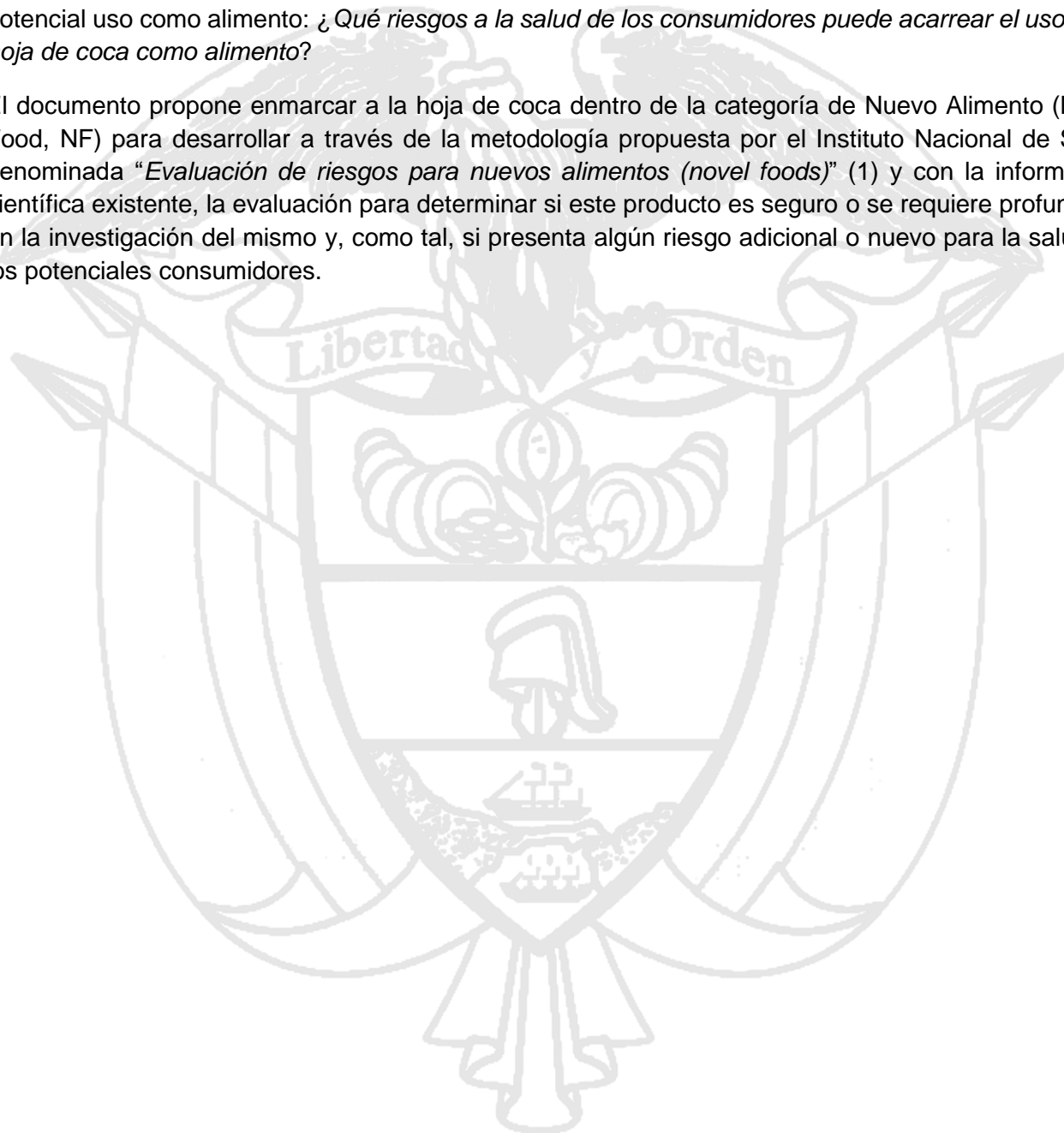
Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

2. Introducción

El objetivo principal del presente documentos es abordar la siguiente pregunta sobre esta planta y su potencial uso como alimento: *¿Qué riesgos a la salud de los consumidores puede acarrear el uso de la hoja de coca como alimento?*

El documento propone enmarcar a la hoja de coca dentro de la categoría de Nuevo Alimento (Novel Food, NF) para desarrollar a través de la metodología propuesta por el Instituto Nacional de Salud denominada “Evaluación de riesgos para nuevos alimentos (novel foods)” (1) y con la información científica existente, la evaluación para determinar si este producto es seguro o se requiere profundizar en la investigación del mismo y, como tal, si presenta algún riesgo adicional o nuevo para la salud de los potenciales consumidores.



#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

3. Generalidades

La prohibición del cultivo y consumo de coca es una consecuencia del desarrollo de la Convención Única sobre Estupefacentes de 1961 de las Naciones Unidas, en la cual se estableció que “*las Partes obligarán a arrancar de raíz todos los arbustos de coca que crezcan en estado silvestre y destruirán los que se cultiven ilícitamente*” (2) convirtiendo así a una planta considerada sagrada por las comunidades indígenas y utilizada en la región Andina desde hace 8000 años, en una mercancía ilícita debido al lucro de organizaciones criminales. Valga aclarar que, en contraste con Perú y Bolivia, en Colombia no existe una normativa clara para fomentar los usos tradicionales y alternativos de la coca, donde los usos nutricionales, han estado en un limbo jurídico durante muchos años (3).

3.1. Normatividad relacionada al cultivo y producción de coca

A través de la Convención de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de estupefacentes y sustancias sicotrópicas de 1988 (2) se estableció que es un delito:

- El **cultivo** de la adormidera, el **arbusto de coca** o la planta de cannabis con objeto de producir **estupefacentes** en contra de lo dispuesto en la Convención de 1961 y en la Convención de 1961 en su forma enmendada;

Adicionalmente, en Colombia existen dos actos regulatorios que históricamente han bloqueado la industrialización de la coca, los cuales son:

- Circular del INVIMA V.C.M-601-0294-07 donde se informa que los productos elaborados con hoja de coca **no se pueden comercializar en el territorio nacional**, dado que esta actividad está restringida a las comunidades indígenas.
- Alerta Sanitaria 001 de 2010 de INVIMA, donde se advierte a la población que se abstenga de consumir y comercializar **productos de té, aromáticas, galletas o cualquier alimento que contenga entre sus ingredientes hojas de coca**, dado que “Estos productos no cuentan con Registro Sanitario y los beneficios de tipo medicinal, preventivo, curativo o terapéutico que se anuncia por su consumo, no se encuentran autorizados ni avalados por el INVIMA” y se insta a las Secretarías de Salud de todo el país intensificar sus acciones de vigilancia y control en almacenes de cadena, hipermercados, tiendas naturistas y demás establecimientos de la cadena de distribución y comercialización de productos alimenticios, para **retirar** del mercado productos que contengan coca.

Por otro lado, la Corte Constitucional reforma el Artículo 49 de la Constitución por medio de la Sentencia C-882/11 del año 2011, en la cual enuncia que el derecho a la identidad cultural de las comunidades indígenas puede ejercerse no solamente en los territorios indígenas sino en todo el territorio nacional, ya que este derecho se proyecta más allá del lugar donde esté ubicada la respectiva comunidad, y en la sentencia C-882 del 2015, el Consejo de Estado en concordancia con la Corte Constitucional, reconoce que: “*La comercialización de la hoja de coca por las comunidades indígenas, se sustenta en el Principio Constitucional de identidad cultural, a partir del cual se han emitido resoluciones*

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

provenientes de autoridades indígenas, debidamente reconocidas, que han autorizado la comercialización de este producto natural” (3).

La siguiente figura resume los referentes normativos en Colombia que se relacionan al uso de la hoja de coca como alimento:



#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

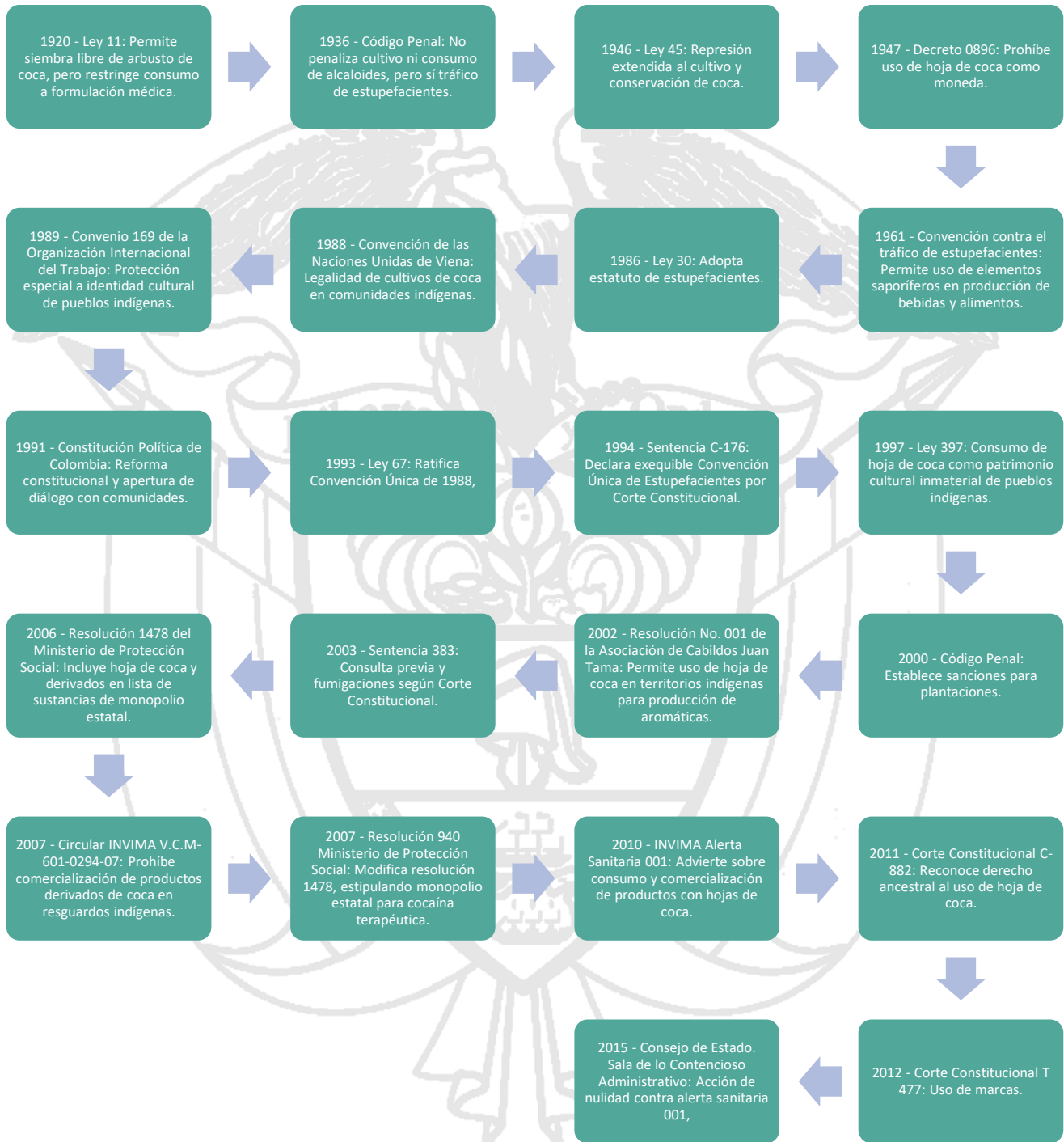


Figura 1. Referentes normativos en Colombia que se relacionan al uso de la hoja de coca como alimento.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

A continuación, se resumen las experiencias de otros países en la industrialización y comercialización de la Coca:

3.1.1. Perú

Desde 1949 la empresa estatal denominada Empresa Nacional de la Coca S.A. – ENACO se ha dedicado al acopio, comercialización e industrialización de la Hoja de Coca y sus derivados, con fines lícitos y benéficos para la salud (4). Esta empresa es una entidad adscrita a la Presidencia del Consejo de Ministros del Perú.

A pesar de que Perú firma la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 de Naciones Unidas, realiza una reserva en la cual no se consideraba obligado a tipificar como delito penal el cultivo lícito de hoja de coca y por tanto podía mantener vigente la masticación de la hoja de coca en el país. Posteriormente en un intento por conseguir el reconocimiento legal de los usos tradicionales, Perú (también Bolivia) negoció el párrafo 2 del artículo 14 de la Convención contra el tráfico ilícito de estupefacientes de 1988, que explica que las medidas para eliminar la demanda y el cultivo ilícitos de estupefacientes tendrán debidamente en cuenta los usos tradicionales lícitos donde exista la evidencia histórica del uso de este.

Es de resaltar que ENACO produce insumos para la industria de los alimentos tales como el “Concentrado Líquido de Hoja de Coca” el cual no contiene alcaloides y solo conserva sus compuestos aromáticos, vitaminas, minerales, o productos que consisten 100% en hojas de coca. La política peruana le ha permitido en ENACO liderar el desarrollo de la industria de la coca, y la convirtió en una empresa referente para comercializarla, registrarla y regularla.

3.1.2. Bolivia

En Bolivia, el desarrollo de una industria moderna de coca es más reciente que en Perú, ya que, en 2006, el gobierno establece el Viceministerio de la Hoja de Coca, el cual alberga la Dirección General de Comercialización e Industrialización de la Hoja de Coca (DIGCOIN), agencia gubernamental que regula el mercado de la coca y da apoyo técnico al Viceministerio en los asuntos relacionados a la misma.

En 2011, el gobierno de Bolivia inaugura la empresa estatal Boliviana de la Coca (EBOCOCA), la cual compra hoja de coca y procesa harina y otros preparados. La industria de coca boliviana también se sustenta en un sistema de control social local que busca mantener bajo control la producción de coca y minimizar su desviación al mercado ilícito. Los sindicatos cocaleros supervisan y ejecutan el sistema,

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

en particular la adherencia de los miembros a su cato¹, una medida de coca a la que los cultivadores pueden acceder legalmente.

Con La Ley No. 906 de 2017, el Gobierno del Estado Plurinacional de Bolivia establece la Ley General de la Coca en la cual se reglamenta la revalorización, producción, circulación, transporte, comercialización, consumo, investigación, industrialización y promoción de la coca en su estado natural, y en la cual se tiene como principio que la coca es una planta milenaria, originaria, ancestral y tradicional con cualidades benéficas para el pueblo boliviano, considerando que en su estado natural no es estupefaciente, y se establece que uno de los usos de la coca es los alimenticios (como parte de la dieta alimentaria por sus cualidades nutricionales).

La misma Ley define a la **Producción ancestral de la coca** como las “*actividades de almacigado, trasplante, cultivo, cosecha y post-cosecha, deshidratación, matachado (rehidratación) y embalaje en origen de la hoja de coca, bajo sistemas consuetudinarios y técnicas productivas transmitidas de generación en generación, como la cavada (preparación del terreno para favorecer la germinación), plantación (forma de incorporación de la planta a la tierra en cortes y wachos) y las qillas (tacanas o wachos de piedra que permite evitar la degradación de la tierra y mantener la humedad). Además, con la utilización de herramientas como la picota, wallwa, paleta, machete, chonta, mifiña, mantel y saquilla para la cosecha de coca en los Departamentos de La Paz y Cochabamba*” (5).

Adicionalmente se reconoce como **usos de la coca**, las siguientes actividades (5):

- *Acullicu, pijcheo, coqueo o boleó*. Es la masticación de la hoja de coca en estado natural y es un modo de consumo ancestral y tradicional como símbolo de diálogo, reciprocidad y equilibrio con la naturaleza, trascendiendo esta práctica los diferentes estratos sociales del pueblo boliviano;
- *Usos rituales*. Se refiere a las prácticas espirituales y ceremoniales propias de las culturas ancestrales indígena originario campesinas y afrobolivianas, expandidas hacia las poblaciones urbanas;
- *Usos medicinales*. Es el aprovechamiento de las propiedades naturales curativas de la coca, empleadas en la medicina científica, tradicional, ancestral, alternativa e industria farmacéutica.
- *Usos alimenticios*. Como parte de la dieta alimentaria por sus cualidades nutricionales.
- *Usos investigativos e industriales*. Es el empleo de la coca en procesos de investigación orientados a la adquisición de preceptos científicos dirigidos a distintos fines, así como la industrialización que persiga su transformación con la finalidad de añadirle valor agregado.

¹ Medida agraria equivalente a 40 varas en cuadro, aproximadamente 28 m².

4. Identificación y descripción del Nuevo alimento

Todos los productos obtenidos de la hoja de coca se encuentran enmarcados dentro de la categoría de NF como “*Alimentos constituidos, aislados o producidos por plantas o sus partes*”, por lo cual se describe la siguiente información:

4.1. Nombre científico

Tabla 1. Taxonomía planta de *Erythroxylum coca*

Reino:	Plantae
División:	Magnoliophyta
Clase:	Magnoliopsida
Orden:	Malpighiales
Familia:	Erythroxylaceae
Género:	Erythroxylum
Especie:	<i>Erythroxylum coca</i>
Variedades:	<i>Erythroxylum coca</i> var. <i>coca</i> (Lam. 1786) <i>Erythroxylum coca</i> var. <i>ipadu</i> (Plowman 1979) <i>Erythroxylum coca</i> var. <i>novogranatense</i> (Morris 1889) <i>Erythroxylum coca</i> var. <i>Spruceanum</i> (Burck 1890). <i>Erythroxylum novo-granatense</i> (Morris 1889) hieron. var. <i>Truxillense</i> plowman <i>E. coca</i> x <i>E. novo-granatense</i> G (intermedia)

4.2. Sinónimos (nombres botánicos) que pueden utilizarse relacionados con el nombre científico

- *Erythroxylum bolivianum*
- *Erythroxylum chilpei*
- *Erythroxylum peruvianum*

4.3. Nombres comunes.

- “Coca de Huánuco”, “Coca Boliviana Negra” o “Coca boliviana” para la *Erythroxylum coca* var. *Coca*.
- “Coca amazónica”, “Coca Dulce” o “Coca Patirroja” para la *Erythroxylum coca* var. *Ipadu*
- “Coca Amarga”, “Coca Boliviana Roja”, “Coca Chiroso” o “Coca Pomoarrosa” para *Erythroxylum coca* lam. var. *Coca*.
- “Coca Tingo Maria” o “Coca Tingo pajarito” para *Erythroxylum novo-granatense* (Morris) hieron. var. *Novogranatense*
- “Coca Crespa” o “Coca Tingo negra” para *Erythroxylum novo-granatense* (Morris) hieron. var. *Truxillense* plowman

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

- “Coca Boliviana Blanca”, “Coca Gigante” o “Coca Tingo Llanera” para *E. coca* x *E. novogranatense* G (*intermedia*)

4.4. Partes utilizadas (raíz, hojas, semillas, etc.)

La planta de la coca es un arbusto que crece hasta los 2,5 m de altura, de tallos leñosos y hojas elipsoidales, medianas, muy fragantes y de color verde intenso. Sus flores son minúsculas y de color blanco. Sus frutos, de color rojo, no tienen pulpa ya que son como semillas de forma ovoide y miden alrededor de 1 cm de largo. **La parte que se usa para el consumo humano son las hojas.**

4.5. Origen geográfico (continente, país, región)

El cultivo de *Erythroxylum coca* se extiende desde Colombia hasta Bolivia, a ambos lados de la cordillera de los Andes, pero cada una de sus variables se encuentra en regiones distintas:

- *Erythroxylum coca* var. *coca* se extiende desde Ecuador hasta Bolivia.
- *Erythroxylum novogranatense* var. *novogranatense* se encuentra en Colombia.
- *Erythroxylum coca* var. *ipadu* se encuentra ampliamente distribuida en la región amazónica de Colombia, Perú, Ecuador, Brasil y Venezuela.

La coca crece adecuadamente en las tierras cálidas y húmedas de los Andes (región Yungas o Selva alta), en un rango de altitud que va desde los 500 hasta los 2000 m.s.n.m.

4.6. Nombre químico de acuerdo con la nomenclatura IUPAC

Las diferentes investigaciones realizadas usando espectrometría de masas (MALDI-FT-ICR IMS) (6) o Cromatografía de Gases acoplado a espectrometría de Masas (7,8) para identificar el contenido de sustancias de interés (principalmente alcaloides tropánicos) contenidos en las hojas de la *Erythroxylum coca* demuestran que aquellas contenidas en mayor proporción son la Cocaína, cis-cinamoilcocaína y trans-cinamoilcocaína (6,8–11). También se han identificado otros alcaloides como ecgonina, higrina, dihidroscopohigrina, cuscohigrina, tropacocaína e hidroxitropacocaína (11,12), pero los contenidos de estos varían entre las diferentes variedades de *Erythroxylum coca* y se encuentran en menor proporción (en algunos casos alcanzan concentraciones trazas) que los primeros.

Por último, vale la pena resaltar que muchas especies del género *Erythroxylum* no contienen cocaína ni los otros alcaloides reportados (8).

Tabla 2. Nombre IUPAC de los alcaloides encontrados en la planta de *Erythroxylum coca*

NOMBRE COMÚN	NOMBRE IUPAC
Cocaína	Methyl(1R,2R,3S,5S)-3-benzoyloxy-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octane-2-carboxylate
Ecgonina	(1R,2R,3S,5S)-3-Hydroxy-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octane-2-carboxylic acid
Cinamoilcocaína	Methyl(1R,2R,3S,5S)-8-methyl-3-[(E)-3-phenylprop-2-enoyl]oxy-8-azabicyclo[3,2,1]octane-2-carboxylate

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

NOMBRE COMÚN	NOMBRE IUPAC
Higrina	1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]propan-2-one
Dihidrocuscohigrina	1,3-bis[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]propan-2-ol
Cuscohigrina	1-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]-3-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]propan-2-one
Tropacocaína	[(1R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl] benzoate
Hidroxitropacocaína	[(1R,3R,5R)-1-hydroxy-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl] benzoate

Fuente: Tabla elaborada por los autores con información de CAS - Common Chemistry y PubChem (13,14)

4.7. Número CAS y Fórmula molecular

Tabla 3. Numero CAS y formula molecular de los alcaloides encontrados en la planta de *Erythroxylum coca*

NOMBRE COMÚN	Numero CAS	Formula molecular	SMILES
Cocaína	50-36-2	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	<chem>C(OC)(=O)[C@@H]1[C@@H]2N(C)[C@H](C[C@@H]1OC(=O)C3=CC=CC=C3)CC2</chem>
Ecgonina	481-37-8	C ₉ H ₁₅ NO ₃	<chem>O=C(O)[C@H]1[C@@H](O)C[C@H]2N(C)[C@@H]1CC2</chem>
Cinamoilcocaína	521-67-5	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄	<chem>C(OC)(=O)[C@@H]1[C@@H]2N(C)[C@H](CC2)C[C@@H]1OC(C=CC3=CC=CC=C3)=O</chem>
Higrina	496-49-1	C ₈ H ₁₅ NO	<chem>C(C(C)=O)[C@@H]1N(C)CCC1</chem>
Dihidrocuscohigrina	58131-40-1	C ₁₃ H ₂₆ N ₂ O	<chem>OC(C[C@H]1N(C)CCC1)C[C@H]2N(C)CCC2</chem>
Cuscohigrina	454-14-8	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O	<chem>C(C(C[C@@H]1N(C)CCC1)=O)[C@H]2N(C)CCC2</chem>
Tropacocaína	537-26-8	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	<chem>O(C(=O)C1=CC=CC=C1)[C@H]2C[C@@H]3N(C)[C@@H](C2)CC3</chem>
Hidroxitropacocaína	156497-23-3	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃	<chem>O[C@]12N(C)[C@H](CC1)C[C@@H](OC(=O)C3=CC=CC=C3)C2</chem>

Fuente: Tabla elaborada por los autores con información de CAS - Common Chemistry y PubChem (13,14)

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia

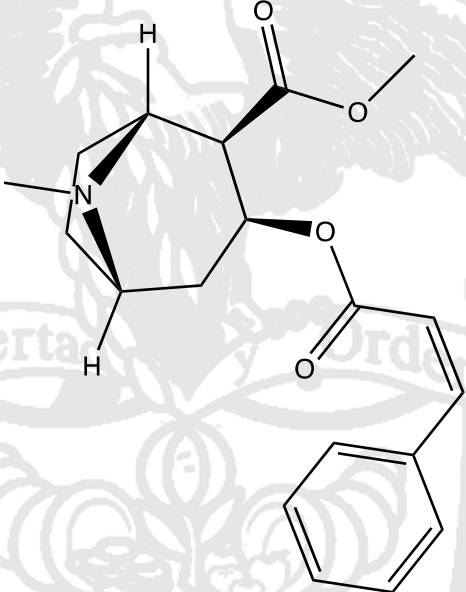
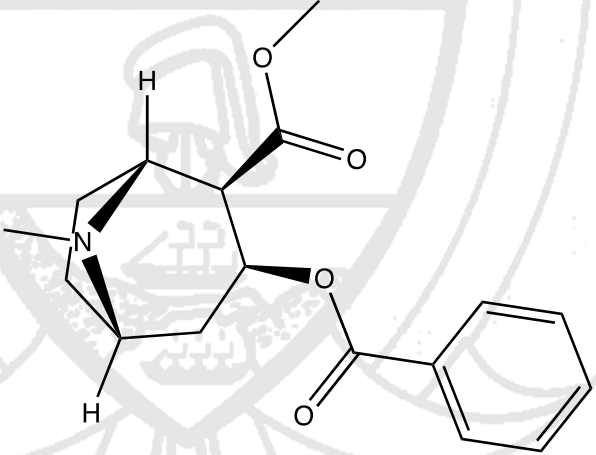
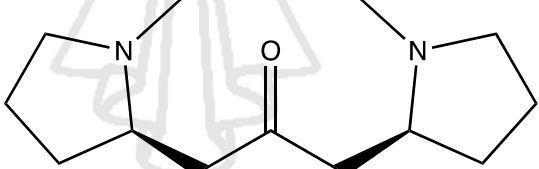


Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

4.8. Fórmula estructural (estereoquímica)

Tabla 4. Fórmula estructural de los alcaloides encontrados en la planta de *Erythroxylum coca*

NOMBRE COMÚN	FORMULA ESTRUCTURAL
cis-Cinamoilcocaína	 <p>The structure shows a tropane bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a methyl group on the nitrogen. At the 2-position, there is a hydrogen atom pointing up and a methoxycarbonyl group (-COOCH3) pointing down. At the 3-position, there is a hydrogen atom pointing down and a cinnamoyloxy group (-O-CO-CH=CH-C6H5) pointing up.</p>
Cocaína	 <p>The structure shows a tropane bicyclic core with a methyl group on the nitrogen. At the 2-position, there is a hydrogen atom pointing up and a carbonyl group (-CO) pointing down. At the 3-position, there is a hydrogen atom pointing down and a benzooyloxy group (-O-CO-C6H5) pointing up.</p>
Cuscohigrina	 <p>The structure shows two pyrrolidine rings connected by a propyl chain. The central carbon of the propyl chain is a carbonyl group (-CO-). The two terminal carbons of the propyl chain are attached to the 2-positions of the pyrrolidine rings.</p>

#OrgullosamenteINS



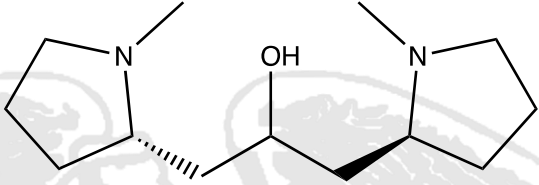
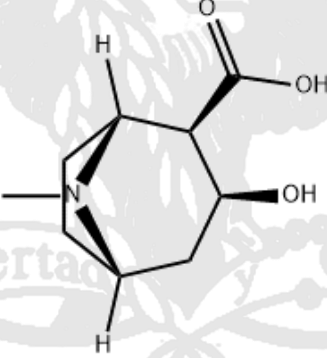
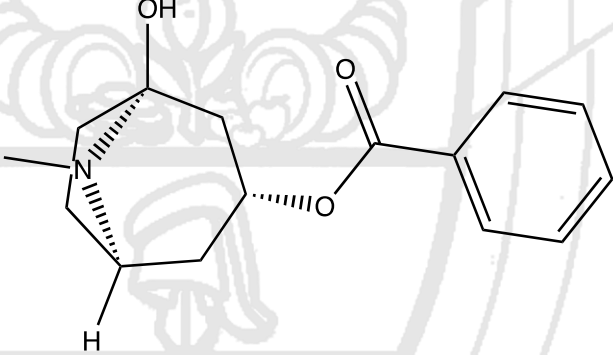
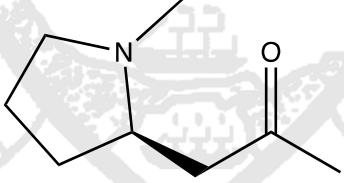
@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

NOMBRE COMÚN	FORMULA ESTRUCTURAL
Dihidrocuscohigrina	
Ecgonina	
Hidroxitropacocaína	
Higrina	

#OrgullosamenteINS



@INSColombia

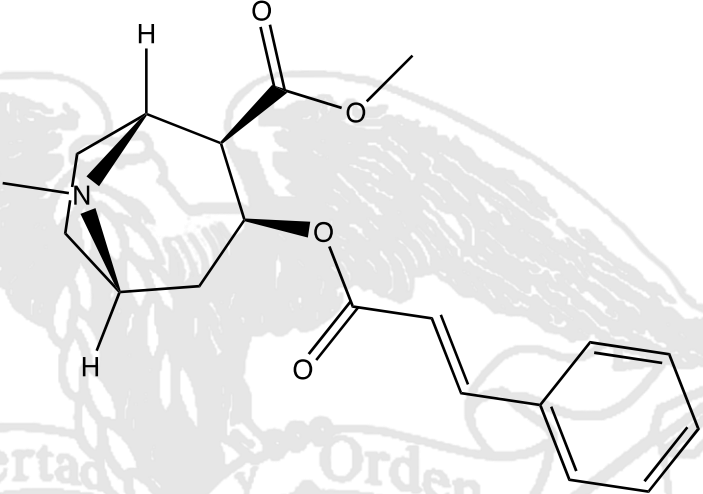
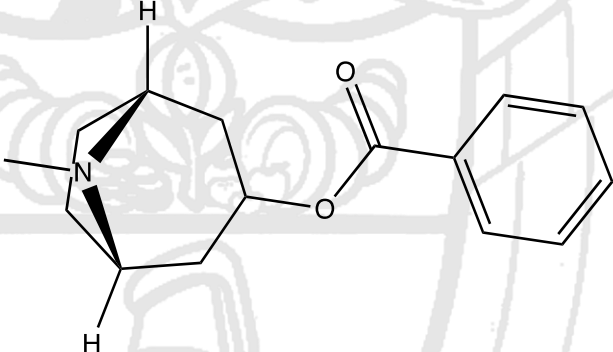


@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

NOMBRE COMÚN	FORMULA ESTRUCTURAL
trans-Cinamoilcocaína	 <p>The structure shows a tropane ring system with a methyl group on the nitrogen, a hydrogen atom at the 2-position, and a hydrogen atom at the 3-position. At the 4-position, there is a propionate ester group (-O-C(=O)-CH2-CH3). At the 5-position, there is a cinnamate ester group (-O-C(=O)-CH=CH-C6H5).</p>
Tropacocaína	 <p>The structure shows a tropane ring system with a methyl group on the nitrogen, a hydrogen atom at the 2-position, and a hydrogen atom at the 3-position. At the 4-position, there is a propionate ester group (-O-C(=O)-CH2-CH3). At the 5-position, there is a benzoate ester group (-O-C(=O)-C6H5).</p>

Fuente: Tabla elaborada por los autores con información de CAS - Common Chemistry (13)

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

5. Historia de uso y fuente del nuevo alimento

A partir de la información consultada y disponible en fuentes confiables de información, se encuentra que existen datos históricos del consumo de la hoja de coca en forma de té e infusiones. Aunque se ha documentado el uso de las hojas para mambear, mascar o como harina para preparación de galletas, estos datos e información son limitados, por lo anterior de aquí en adelante, el documento se centra en el uso específico en forma de té e infusiones.

5.1. Historia de uso general

Cinco regiones colombianas son los centros históricos de producción, donde la hoja de coca se cultiva, transforma y consume cotidianamente desde tiempos prehispánicos hasta el presente, estas son:

- La Sierra Nevada de Santa Marta en el departamento del Magdalena.
- La región de Soatá en el departamento de Boyacá.
- Tierradentro y el Macizo colombiano en el departamento del Cauca.
- El piedemonte caqueteño, en los departamentos del Huila y Caquetá.
- La Amazonía colombiana, en los departamentos del Putumayo, Caquetá, Amazonas, Guaviare, Vaupés y Guainía.

En las zonas montañosas de los Andes y la Sierra Nevada, la variedad tradicional de coca es la *Erythroxylum novogranatense var. novogranatense*. Aquí se secan las hojas y se ubican en el lado de la boca para formar una bola o mascada, en una práctica conocida a través de Suramérica como aculli, chaccheo, o mameo, y al agotarse, las hojas se sacan de la boca (3).

En la Amazonía, la variedad de coca usada es la *Erythroxylum coca ipadu*, y en vez de usarse las hojas secas enteras, las hojas se tuestan y pilan para formar un polvo fino verde, cernido para remover elementos fibrosos. El polvo se mezcla con las hojas secas de árboles del género *Cecropia*, sirviendo como catalizador alcalino (3).

Fuera de las cinco áreas históricas, la coca ha sido y sigue siendo una planta ornamental común, usada en remedios caseros, como analgésico natural y como tónico. Debido a que la coca se ha relacionado con el narcotráfico y conflicto colombiano, muchas personas en la población ignoran otros usos que tiene la coca. No obstante, existe un renacimiento de usos tradicionales, en los que se destacan subculturas donde el mameo y los productos de coca forman parte de la reconexión con conocimientos indígenas y la naturaleza (15).

5.1.1. Historia de uso como alimento

A pesar de su antigua y amplia presencia en el territorio nacional y su importancia cultural, el consumo de coca ha enfrentado cuestionamientos desde la colonización española, principalmente en lo relacionado a si es nutritiva o no.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

5.2. Evaluación de parámetros nutricionales

James A. Duke et al. realizaron investigaciones y publicaron resultados de referencia de los valores nutricionales de las hojas de *Erythroxylum coca* en octubre de 1975 en su artículo “Nutritional value of Coca” (16) reconociendo el valor nutricional de la coca.

De manera análoga un estudio realizado en muestras de harina de coca producida a partir de plantas cultivadas en el Cauca que pertenecen a la variedad *Erythroxylum novogranatense var. novogranatense*, también conocida como “Pajarita Caucana”, la cual al realizarle un análisis de laboratorio que describe el contenido de proteína cruda, fósforo, calcio, potasio, fibra, cenizas, carbohidratos (el monto combinado de celulosa y hemicelulosa), lignina y humedad, se obtuvieron los siguientes resultados (3):

Tabla 5. Parámetros nutricionales de las hojas de la planta de *Erythroxylum coca*

PARÁMETRO	UNIDADES	BASE SECA	
		MUESTRA 1	MUESTRA 2
Proteína cruda	%	20,2	20,17
Fósforo	mg	1400	1390
Calcio	mg	1600	1620
Potasio	mg	1,1	1,11
Hierro	mg	55,8	56,2
Fibra detergente neutra	%	47,1	46,9
Fibra detergente acida	%	20,5	20,3
Hemicelulosa	%	26,5	26,5
Celulosa	%	9,8	9,8
Cenizas	%	9,0	9,0
Carbohidratos	%	36,3	36,3
Ligninas	%	10,7	10,6
Humedad	%	7,2	7,2

Fuente: Tabla elaborada por los autores con información de “La industrialización de la hoja de coca un camino de innovación, desarrollo y paz en Colombia” (3)

Al comparar los resultados obtenidos con los parámetros más frecuentemente evaluados en otros alimentos de origen vegetal de otras plantas (p.ej. lentejas, frijol, maíz), los investigadores confirman que los valores de las hojas de coca son sobresalientes especialmente para proteína cruda, fósforo, calcio y hierro, indicando así un alto valor nutricional (3,17).

También se debe tener en cuenta que existen publicaciones, entre ellas proyectos de pregrado de universidades colombianas acreditadas, en los cuales se abordan posibles usos y el potencial industrial de la hoja de coca tales como:

- Uso de la harina de coca para fortificar chocolate (18).

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

- Suplementación de la dieta de pollos con harina de hoja de coca para ganancia de peso (19,20).
- Producción de cerveza artesanal con uso de harina de hoja de coca (21).
- Usos de la hoja de coca en la gastronomía colombiana (22).

5.2.1. Información composicional del alimento

La cocaína es el principal alcaloide tropánico presente en la *Erythroxylum coca* que se puede encontrar en concentraciones que van desde 0,4% a 1,0 % en peso de hojas secas (las semillas no contienen alcaloides tropánicos) (8,12), y el cual posee propiedades estimulantes, anestésicas, terapéuticas y mitigadoras del apetito, la sed y el cansancio.

Tradicionalmente, esta sustancia se ha obtenido en cantidades muy pequeñas y diluidas mediante la masticación con una sustancia alcalina de obtención natural (bicarbonato de calcio) (3,23). Vale la pena anotar:

- Las plantas *Erythroxylum coca* de origen de la región de Trujillo (Perú) tienen concentraciones de cocaína de 0,6%, cis-cinamoilcocaína 0,08% y trans-cinamoilcocaína 0,07% en peso de hojas secas (8).
- Las plantas *Erythroxylum coca* de origen de Cuzco (Perú) tienen concentraciones de cocaína de 0,6%, cis-cinamoilcocaína 0,04% y trans-cinamoilcocaína 0,02% en peso de hojas secas (8).
- Las plantas *Erythroxylum coca* de origen de Tingo Maria (Perú) tienen concentraciones de cocaína 0,57%, cis-cinamoilcocaína 0,03% y trans-cinamoilcocaína 0,01% en peso de hojas secas (8)
- Otro estudio sobre el contenido de alcaloides en las plantas *Erythroxylum coca* en otras regiones de Sur América reflejan contenidos de cocaína que oscilan entre 0,21 mg/100mg a 0,96 mg/100mg de hojas secas y para la cinamoilcocaína 0,0011 mg/100mg a 0,65 mg/100mg de hojas secas (3,7).
- Mary E. Penny et al. (17) describen concentraciones de cocaína entre 0,44 g/100g a 0,70 g/100g de hojas secas; de ecgonina que oscilan entre 0,06 g/100g a 0,29 g/100g de hojas secas; de trans-Cinamoilcocaína que oscilan entre 0,02 g/100g a 0,07 g/100g de hojas secas; y cis-Cinamoilcocaína que oscilan entre 0,04 g/100g a 0,10 g/100g de hojas secas.

A partir de la infusión en agua hervida o el cocimiento (tisana) de la hoja de la coca, los alcaloides tropánicos reducen su concentración y se degradan en otras sustancias con un efecto estimulante de duración similar al del café o al té, por lo cual se puede esperar que esa forma de consumo de la hoja de *Erythroxylum coca* no generan dependencia o adicción a los productos, ni algún daño fisiológico (9,12,24,25).

Se debe recordar que adicional al contenido de cocaína, las hojas de la planta *Erythroxylum coca* pueden contener otros alcaloides como ecgonina, higrina, dihidroscopohigrina, cuscohigrina, tropacocaína e hidroxitropacocaína (11,12). Se ha identificado que estos alcaloides se degradan

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

durante el proceso de secado de las hojas, alcanzando concentraciones no detectables a los 14 días después del secado de las hojas (11), lo cual puede influir en el contenido final de alcaloides en productos que usen hojas secas, como sería el té de coca o la harina de hojas de coca.

La siguiente tabla resume los contenidos de alcaloides en diferentes especies del género *Erythroxylum* (7):

Tabla 6. Contenido de los alcaloides encontrados en diferentes especies del género *Erythroxylum*

	Cocaína (mg/100mg de hojas secas)		Cinamoilcocaína (mg/100mg de hojas secas)		cis- cinamoilcocaína (mg/100mg de hojas secas)		trans- cinamoilcocaína (mg/100mg de hojas secas)	
	Rango	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango	Media
<i>Erythroxylum coca var. coca</i>	0,23-0,96	0,63	0,0011-0,532	0,068	0-0,44	0,05	0-0,11	0,0183
<i>Erythroxylum coca var. ipadu</i>	0,11-0,41	0,25	0-0,0084	0,005	0-0,0084	0,005	0	0
<i>Erythroxylum novogranatense var. novogranatense</i>	0,55-0,93	0,77	0,107-0,65	0,379	0,072-0,53	0,287	0,035-0,12	0,092
<i>Erythroxylum var. truxilense</i>	0,42-1,02	0,72	0-0,93	0,231	0-0,68	0,154	0-0,43	0,0775

Fuente: Tabla elaborada por los autores con información de "Cocaine and Cinnamoylcocaine Content of *Erythroxylum* Species (7)"

Como se aprecia, se presenta alta variación en los contenidos de alcaloides entre las especies del mismo género, también se ha observado que tanto la región, como la época del año en que se cultiva la planta influyen significativamente en el contenido de alcaloides de las hojas (6,7), siendo mayor (hasta dos veces la concentración) durante las épocas húmedas (10).

5.3. Evaluación de la Estabilidad

La temperatura puede tener varios efectos en los alcaloides tropánicos, principalmente en su degradación, aunque dichos compuestos son relativamente estables a temperaturas elevadas, los alcaloides pueden degradarse más rápidamente a moléculas más simples (25), lo que reduciría su concentración y actividad biológica en los productos finales que se vayan a comercializar.

Adicionalmente, a mayores temperaturas, se facilita la liberación de los alcaloides a partir del material vegetal de la hoja de *Erythroxylum coca*. En un estudio realizado por Marin-Sáez et al (25), se evidenció que, al preparar infusiones de hoja de coca usando agua a temperatura de 100°C y enfriada durante 5

minutos antes de poner el material vegetal (hojas de coca), se alcanzan tasas de degradación de la cocaína hasta del 35% a ecgonina, mientras que para otros alcaloides como la cuscohigrina, se alcanzan tasas de degradación hasta del 66%.

En el mismo estudio también se evalúa la degradación al dejar el material vegetal sumergido en agua a 100°C durante 10 min, y se observó de manera general que se alcanzan tasas de degradación de los alcaloides tropánicos de hasta el 99%, en donde los alcaloides se convierten en troponina u otros alcaloides más simples sin actividad biológica (25).

Teniendo en cuenta lo anterior, es imperativo caracterizar el producto bajo un estándar de preparación para consumo e informar al consumidor final las recomendaciones de preparación específicas (temperatura del agua y tiempo de inmersión de las hojas).

5.4. Métodos de detección y diagnóstico

En literatura científica se han reportado diversos métodos para el análisis de alcaloides en hojas de *Erythroxylum coca var. coca* y *Erythroxylum novogranatense var. novogranatense* como es el trabajo de Johnson y Emche, en 1994, quienes utilizaron Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS, por sus siglas en inglés). Esta técnica de análisis permitió monitorear ocho alcaloides: cocaína, metil ecgonina, higrina, tropinona, transcinamoilcocaína, ciscinamoilcocaína, cuscohigrina y tropacocaína. El monitoreo de estos alcaloides se realizó en función del crecimiento de las hojas de coca (26).

Moore et al en 1994 publicaron una completa revisión de literatura en la que demuestran que la principal técnica empleada para la determinación de alcaloides en hojas de coca es la Cromatografía de gases empleando diversos detectores tales como Ionización de llama (FID), Nitrógeno Fósforo (NPD), Captura electrónica (ECD) y espectrometría de masas (MS) (27).

Para analizar alcaloides menores, estos mismos autores, requirieron limpiar la matriz de hojas de coca por medio de cromatografía de par iónico. Con este método determinaron bajas cantidades de pseudococaína (éster etílico de 2S-benzoiloxi ecgonina) (28). El análisis por Cromatografía de Gases con detectores convencionales y cromatografía de gases acoplada a masas, para la mayoría de los alcaloides no requirieron derivatización (29,30). Sin embargo, los metabolitos ecgonina, pseudoecgonina y benzoilecgonina presentaron gran inestabilidad por lo que fueron detectados previa derivatización (31).

Al igual que las trixilinas (derivados de la cinamoilcocaína), debido a sus elevadas masas moleculares, se redujeron con hidruro de litio y aluminio, luego se realizó una reacción de acilación con anhídrido heptafluorobutírico y finalmente una silanización con N,O-bis (trimetilsilil) acetamida para obtener derivados de TMS, que son analizados por cromatografía de gases (32,33).

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

En 1995, Johnson analizó hojas de coca provenientes de plantas cultivadas en invernadero. Las hojas fueron divididas en cuatro secciones primarias y tres subsecciones para determinar la distribución y evaluar el contenido de ocho alcaloides: higrina, cuscohigrina, transcinamoilcocaína, cis-cinamoilcocaína, tropacocaína, tropinona, metil ecgonina y cocaína. La técnica analítica empleada fue Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia acoplada a un detector de Masas (HPLC-MS, por sus siglas en inglés), las confirmaciones fueron realizadas por medio de Cromatografía de Gases acoplada a detector Masas (GC-MS, por sus siglas en inglés) (11).

Jenkins en 1996, implementó dos métodos de extracción diferentes: extracción Soxhlet con metanol y agitación mecánica con metanol, para la determinación de cocaína, benzoilecgonina, y éster metílico de ecgonina en bolsas de té de coca (24).

Comparando las dos técnicas clásicas de cromatografía de gases y cromatografía de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés), para higrina y cuscohigrina en hojas de coca, se encontró que ambos procedimientos dieron resultados concordantes. Los límites de detección son 100 ug/ml por Cromatografía de gases con detección de ionización de llama (GC-FID, por sus siglas en inglés) para higrina y cuscohigrina. Mediante HPLC con detección UV a 220 nm, el límite de detección para cuscohigrina fue el mismo y el límite de detección para higrina fue menor de 50 ug/ml (34).

Bieri en 2006, estudió hojas de especies silvestres de *Erythroxylum* originarias de Bolivia, Brasil, Ecuador, Paraguay, Perú, México, Estados Unidos y Venezuela. Para la extracción se empleó etanol y fue asistida con microondas. Los extractos fueron analizados por Cromatografía de gases acoplada a masas (GC-MS) sin limpieza adicional (35).

Alcaloides de tipo tropano fueron analizados por medio de la técnica conocida como Cromatografía Líquida acoplada a Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS, por sus siglas en inglés). Este tipo de alcaloides se encuentran en diversos alimentos de origen vegetal, como el trigo sarraceno, soya, mijo y linaza. Para dichos cereales se analizaron los alcaloides cuscohigrina, tropinona y tropano que también se encuentran en las hojas de coca. El analizador de masas con trampa de iones empleado fue un Orbitrap que permite la separación de los iones por la diferencia de frecuencias en las que oscilan. Para la extracción de los alcaloides se empleó una mezcla de metanol y una solución de ácido acético al 0,5%. Después de limpieza con SPE y evaporación con nitrógeno, se disuelve el residuo en metanol:agua 50:50 (v/v) (36).

En 2019, Marín-Saéz, Romeo-González y Frenich utilizaron Cromatografía Líquida acoplada a Espectrometría de Masas (LC-MS, por sus siglas en inglés) para evaluar la degradación de los alcaloides cocaína, benzoilecgonina y cuscohigrina. Estos compuestos se encuentran en las infusiones de té de hojas de coca, preparadas con agua a 100°C. Los compuestos se extrajeron mediante extracción sólido-líquido acoplada a una etapa de preconcentración (solo para el agua de cocción) y los compuestos se analizaron mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (analizador Exactive-Orbitrap). Los estudios de degradación indican que la concentración de los

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

alcaloides del tropano disminuye, y depende del compuesto, observándose la mayor degradación para la tropinona, tropano, cuscohigrina y tropina, así como se observó que los compuestos migraron a la fase acuosa durante el paso de cocción (25).

Los análisis por cromatografía de gases o cromatografía líquida acoplada a masas, para determinar alcaloides en hojas de coca, requieren de procesos de preparación de la muestra que involucran etapas como maceración, extracción, filtración y limpieza de la matriz. Al someter el material vegetal a este proceso se pierde la información acerca de la distribución espacial de los alcaloides en las hojas de coca.

En los últimos años se ha empleado la técnica de adquisición de imagen química obtenida por la técnica de Espectrometría de Masas por imágenes asistida por desorción/ionización laser (MALDI-IMS, por sus siglas en inglés). Para tener la información química acerca de la distribución espacial de los alcaloides en hojas de coca. La principal ventaja de la técnica sobre otras técnicas de imagen es la posibilidad de mapear varios compuestos presentes en superficies biológicas sin la necesidad de predefinir estas sustancias antes de analizar el tejido. Se puede generar un gran volumen de datos sin una inversión excesiva en la preparación de las muestras. Con esta técnica de análisis se ha reportado la identificación de los siguientes alcaloides en hojas de coca: cocaína, benzoilecgonina, cinnamoilocaína, trimetoxicaocaina, ecgonina metil ester y truxilina (6).

En la siguiente tabla se presentan detalladamente las condiciones de extracción e instrumentales que fueron empleadas para la determinación de alcaloides en hojas de coca, empleando Cromatografía de gases y líquida con diversos detectores.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

Tabla 7. Metodologías analíticas para la determinación de alcaloides

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
HPLC intercambio catiónico detección UV	Cuscohigrina	Extracción de Cuscohigrina a partir de hojas de coca provenientes de plantas de invernadero. Se emplearon dos métodos de extracción. Método A: hojas secadas al aire, fueron maceradas y sometidas a reflujo con etanol al 95% a 70°C por 30 min. El etanol se retiró con rota evaporador y el residuo se redisolvió en 50 ml de cloroformo y se transfirió a un embudo de decantación. esta fase orgánica fue lavada con soluciones de varios pH, para retirar coca y otros alcaloides interferentes. En la fase orgánica de cloroformo queda el Cuscohigrina, por lo que se reduce el volumen del extracto con ayuda de rota evaporador hasta 1 ml, posteriormente se diluye a 8 ml con metanol para analizar por HPLC. Método B: Las hojas secas se muelen en un molino Wiley combinando con 50 a 100 ml de etanol al 95% y luego agitado por 20 min a temperatura ambiente. el extracto fue filtrado con papel de filtro y luego tratado de igual manera que en el método A.	Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiencia (HPLC), con bomba de gradiente ternario y loop de 5 µL. Columna de intercambio catiónico (WCX) Synchropak CM100, dimensiones 10 cm x 4,6 mm i.d. Fase móvil metanol: 0,05 M KH ₂ P0 ₄ , pH 7,0 (75:25 v/v). Flujo isocrático a 1,2 ml/min. Presión de la columna 1250 psi. Detector Ultravioleta operado a 220 nm.	Glass, et al, 1996, Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies Volume 19, Issue 11, Pages 1777 - 1784
Cromatografía de gases con columna capilar, detector FID y ECD.	Cocaína, Metil éster de Ecgonina, cuscohigrina, tropacocaína, cinamoilcocaína y cinamoilcocaína cis-/trans-	Extracción de coca y otros alcaloides a partir de hojas secadas al aire y molidas. Aproximadamente 1 g de este material fue macerado con 1 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. A esta mezcla se adicionaron 20 ml de agua saturada con tolueno que contiene 2 mg del estándar interno de coca etileno. La mezcla fue calentada entre 60 a 65°C, por 1 hora agitando ocasionalmente. Posteriormente se centrifugó por 10 min. El tolueno sobrenadante se transfirió a un matraz, posteriormente esta fase orgánica se transfirió a una columna empacada (260 mm x 22mm). El	Cromatógrafo de gases con hidrógeno como fase móvil a flujo de 30-40 cm/s. El equipo fue operado en modo split de 20:1, Columna capilar de silica recubierta con DB-1 (0,25 µm). Dimensiones 30 m x 0,25 mm I.D. La temperatura del horno inicia en 150°C y termina en 275°C. Temperaturas de detector e inyector 230 and 280°C, respectivamente. Se empleó nitrógeno como gas auxiliar. Detector FID. Otro cromatógrafo de gases fue empleado con detector 63Ni ECD, operado en modo	Moore, et al, 1994, Journal of Chromatography A, 659(1), pp. 163-175

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
		empaquete de la columna estaba constituido por una mezcla de 2.0 ml de 0,18 M ácido sulfúrico y 4 g de Celite 545, Los alcaloides de coca son eluidos de la columna con 50 ml de agua saturada con cloroformo que contiene 250 ul de dietilamina. Este extracto fue analizado por cromatografía.	splitless, equipado con dos columnas capilares. Este equipo se empleó para el análisis de los isómeros de truxilinas e higrina. Para higrina se empleó una columna capilar de silica recubierta con DB-5 (0,25 um). El horno de la columna se trabajó a una temperatura inicial de 90°C y finalizó en 275°C. Las temperaturas del inyector y el detector se fijaron en 300°C. La espectrometría de masas se trabajó con un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de masas de simple cuadrupolo. El detector fue operado en modo de ionización de impacto electrónico, con un potencial de ionización de 70 eV. Se empleó una columna capilar de silica recubierta con DB-1 (0,25 um). Dimensiones 30 m x 0,25 mm I.D. La temperatura inicial del horno fue de 150°C y finalizó en 285°C. Las temperaturas del inyector y detector se mantuvieron entre 230 a 280°C.	
Cromatografía acoplada a masas	Cocaína	Hojas secas y otras partes de la especie <i>Erythroxylum</i> , fueron macerados con 20 ml de etanol que contiene 2 mg de cocaína-d. La mezcla fue calentada a 75°C durante 1, 5 horas, posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 18 min. El precipitado fue filtrado y lavado con varias porciones de 15 ml de etanol. Los extractos combinados de etanol se diluyeron con agua a 50 ml, acidificada con HCl (0,5 ml a 1 M). La fase acuosa fue alcalinizada con NaHCO ₃ y se extrajo con Etanol. La fase orgánica fue secada con Na ₂ SO ₄ y luego analizada.	Cromatógrafo de gases con detector masas. Columna de vidrio silanizado empacada con 3%SE-52, Dimensiones: 1,8 mx2mm i.d. Temperatura de la columna: 240°C. Temperatura de la fuente iones 200°C. Gas carrier: Helio. Flujo: 25 ml/min. El potencial de ionización 70 eV.	Holmstedt et al 1977, <i>Phytochemistry</i> , 16(11), pp. 1753–1755
Cromatografía de gases con columna	Higrina, cuscohigrina	A hojas secas y pulverizadas se adicionaron 100 ml de etanol al 95% y se dejó en reposo por 30 min.	Cromatógrafo de gases con detector FID. Columna capilar de dimetil silicona DB 5,	Glass, 1997, <i>Journal of Agricultural and Food</i>

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
capilar y cromatografía líquida HPLC columna de intercambio catiónico		El extracto fue agitado por 30 min a temperatura ambiente, posteriormente se dejó en reposo durante 40 min y fue filtrado con papel filtro. El solvente fue reducido de 5 a 10 ml con rota evaporador a 60°C en condiciones de vacío. El extracto fue redisoluto en 75 ml de cloroformo y se pasó a un embudo de decantación adicionando 75 ml de una solución acuosa de 1,5% de ácido cítrico, después de agitar y separar las fases, la fase de cloroformo se descarta y la fase acuosa se ajusta a pH 5,5, con NaHCO ₃ en polvo. A la fracción acuosa se adicionaron 40 ml de cloroformo para remover cocaína y otros alcaloides. La fase acuosa fue ajustada a un pH 8,8 con una solución acuosa de hidróxido de amonio al 10%. En esta fase se encuentran higrina y cuscohigrina, estos alcaloides fueron extraídos por agitación con cloroformo en embudo de decantación. El cloroformo fue evaporado y el residuo se diluyó con metanol para el análisis por cromatografía.	Dimensiones 15 m x 0,25 mm (i.d.), 0,25 µm. Fase móvil Helio a flujo de 60 cm/s. Temperatura del inyector y del detector de 250 y 285 °C respectivamente. La temperatura inicial del horno fue de 70 °C y finaliza en 280°C. El volumen de inyección fue de 1 µl en modo splitless. Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiencia (HPLC) con bomba de gradiente ternario. la inyección se realizó en loop de 5 µl. Detector Ultravioleta operado a 220 nm. Columna intercambio catiónico (WCX) Synchropak CM100, Dimensiones 10,0 cm x 4,6 mm i.d., 5 µm. Fase móvil metanol/0,05 M KH ₂ PO ₄ , pH 7,0 (75:25, v/v).	Chemistry Volume 45, Issue 8, Pages 3114 - 3117 August 1997
Cromatografía de gases detector FID y electroforesis capilar con detección UV. Extracción con solventes método acelerado	Cocaína y benzoylecgonina	Se empleó la técnica de extracción acelerada con solvente (ASE), para la extracción de los alcaloides. 100 mg de polvo de hojas de coca secadas al aire fueron colocados en una celda de extracción (1 mL volumen interno, 5,6 cm long 60,5 cm ID). El solvente orgánico de extracción fue pasado a un flujo de 1 ml/min a través de la celda, con ayuda de calentamiento a 408°C. El extracto que contiene los analitos es sometido a evaporación en vacío a 408°C. El residuo seco se disolvió en 2 ml de una solución metanólica de metadona, concentración 45 µg/ml. La mezcla se centrifugó a 1700 g por 5 min. El extracto se analizó por cromatografía de gases y la	Cromatógrafo de gases con detector FID. Fase móvil Helio a presión de 0,172 MPa. La inyección se realizó en modo splitless, el volumen de inyección 1 µl. La temperatura del inyector y del detector se mantuvo a 250°C y 300°C respectivamente. El flujo de aire e hidrógeno fueron de 400 y 40 ml/min respectivamente. Las confirmaciones de los analitos fueron realizadas por medio de cromatografía gases acoplada a un detector de masas operado en modo de ionización por impacto electrónico con un potencial de 70 eV. Gas carrier Helio a un flujo 1 mL/min. La inyección se realizó en modo splitless	Brachet, 2001, Journal of Separation Science Volume 24, Issue 10-11, Pages 865 - 873

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
		confirmación se realizó por medio de cromatografía de gases acoplada a masas.	con un volumen de 1 ul. La temperatura del inyector fue de 250°C y la temperatura del detector 280 °C. Columna capilar de silica recubierta con fenil metil silicona HP5-MS. Dimensiones 30 m x 0,25 mm ID. La temperatura inicial del horno 70°C temperatura final 285°C. Electroforesis capilar con detector de arreglo de diodos (DAD). Empleando un voltaje constante de -30kV y longitud de onda 195 nm.	
Cromatografía de gases con detector FID y Gases con columna capilar acoplada a masas. Extracción con fluidos supercríticos (SFE)	Cocaína	Plantas secas fueron trituradas, 100 mg de este material fueron colocados en una celda de extracción dimensiones: 1 ml volumen interno, 5,6 cm long 3 0,5 cm I.D. la celda fue colocada en horno a temperatura 20 a 110 °C: la extracción con fluidos supercríticos (SFE), se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: velocidad de flujo 2 ml/min, tiempo de extracción 15 min. Los extractos fueron evaporados a sequedad con nitrógeno. El residuo seco se redisolvió en 2 ml de solución metanólica de metadona a una concentración de 45 mg/ml. La mezcla fue centrifugada a 1700 g por 5min y posteriormente analizada por cromatografía gases.	Cromatógrafo de gases con detector de ionización de llama (FID). Gas carrier Helio a una presión de 0,172 MPa. La inyección se realizó en modo splitless y el volumen de 1 ul. Temperatura del inyector 250°C. Temperatura del detector 300°C. Clumna capilar de silica recubierta con fenil metil silicona HP5, Dimensiones 30 m x 0,25 mm I.D. La temperatura inicial del horno 70°C y la temperatura final 285 °C. Para el detector FID se empleó aire e hidrógeno a flujos de 400 y 40 ml/min respectivamente. Análisis por cromatografía de gases acoplada a masas, este detector se operó en modo de ionización por impacto electrónico con un potencial de ionización de 70 eV. Gas carrier Helio a flujo 1 ml/min. La inyección se realizó en modo splitless con un volumen de 1 ul. La temperatura del inyector se mantuvo a 250°C y la temperatura del detector 280°C. Columna capilar de silica recubierta con fenil metil silicona HP5, Dimensiones 30 m x 0,25 mm I.D.	Brachet, 2000, Journal of Biochemical and Biophysical Methods Volume 43, Issue 1-3, Pages 353 - 3665 July

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
Cromatografía de gases con detector FID y Gases con columna capilar acoplada a masas. Extracción Asistida con Microondas (FMAE)	Cocaína y benzoylecgonina	Extracción Asistida con Microondas (FMAE) a presión atmosférica con una frecuencia de 2450 MHz. 100 mg de hojas secadas al aire se colocaron en una celda de extracción de cuarzo de 20 ml con 5 ml de solvente. Agua y una solución saturada con bicarbonato de sodio se adicionó antes de adicionar el solvente. La agitación se mantuvo durante el proceso de extracción. Después de la extracción las celdas se enfrían a temperatura ambiente. Los extractos son centrifugados y la solución se separa y se evapora a sequedad al vacío y 40°C. El residuo se redisuelve en 2 ml de una solución metanólica de metadona de concentración 45 g/ml. La solución se centrifuga a 1700 g por 5 min y se analiza por cromatografía de gases.	Cromatografía de Gases con detector de ionización de llama (FID) la confirmación se realizó con GC-MS.	Brachet, 2002, Phytochemical Analysis Volume 13, Issue 3, Pages 162 - 169
Cromatografía líquida HPLC, cromatografía de gases con columna capilar	Cocaína y alcaloides relacionados	Hojas secadas al aire se colocaron en reflujo con 95% de etanol por 15 min. El extracto se filtra con papel de filtro. 1 ml del filtrado se adicionó 1 ml de 2000 ug/ml 4-androstene 3,17-dione, luego se analizó por GC. Adicionalmente 1 ml del filtrado, sin estándar interno, se analizó por HPLC. El resto del extracto fue llevado a sequedad en rota evaporador, el residuo se disolvió en 20 ml de cloroformo y se llevó a un embudo de separación, se adicionaron 20 ml de una solución acuosa de 1,5% ácido cítrico y se agita vigorosamente. Después de la separación la fase acuosa se recolecta y se ajusta a un pH de 7 con 10 ml de una solución de 1,2 M de bicarbonato de sodio. Cocaína se extrajo con 20 ml de cloroformo. El solvente se removió con rota evaporador y el residuo se disolvió en 5 ml de metanol. 1 ml de la solución metanólica fue combinada 1 ml del estándar interno y se analizó por GC y HPLC.	Cromatógrafo de Gases para análisis de cocaína, con detector FID. Columna capilar dimetilsilicona DB 5, Dimensiones 15 m x 0,25 mm (i.d.), 0,25 um espesor. Gas carrier Helio a flujo 60 cm/s. Temperatura del inyector y detector 250 and 285°C respectivamente. Temperatura inicial del horno 70°C y temperatura final 280 °C. Inyección modo spitless volumen 1 ul. Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiencia (HPLC). Loop 5 ul. Detector UV 240 nm. Columna C8 fase reversa. Dimensiones 12,5 cm x 4,6 mm (i.d.), tamaño partícula 5 um. Fase móvil acetonitrilo: 1,0% triethylamine pH=4 (40:60, v/v). Flujo isocrático 1,2 ml/min. Otro sistema: Columna C18 fase reversa. Fase móvil Acetonitrilo:Tetrahidrofurano: 0,1% v/v	Glass et al. 1993, Journal of Liquid Chromatography Volume 16, Issue 16, Pages 3543 - 3555

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
			trietilamina en agua (110:15:75, v/v/v). Flujo isocrático 1 ml/min.	
Cromatografía de gases con detector NPD y cromatografía de gases con detector masas	Cocaína y cis- and trans-cinamoilcocaína	Hojas de coca secas fueron extraídas con 40 ml de etanol al 95%, por medio de reflujo durante 15 min, al cabo de este tiempo se enfría y el extracto se filtra. El filtrado se evapora y se adicionan 20 ml de cloroformo y 10 ml de 1,5 (w/v) de ácido cítrico. La capa acuosa se ajusta a pH 8 con NaHCO ₃ y se realizan dos extracciones con 20 ml de cloroformo cada una. La fase orgánica de cloroformo fue evaporada y secada con Na ₂ SO ₄	Cromatógrafo de gases dos detectores FID y NPD, Columnas de vidrio silanizado, con dimensiones 2,4 m x 2 mm I.D, son empacadas con fases líquidas Chromosorb W, AW, DMCS. Temperatura de los detectores y del inyector 250 °C. Gas carrier Helio flujo 27 ml/min. Flujo de hidrógeno para el NPD 5,1 ml/min. Flujo de hidrógeno para FID 19 ml/min. Flujo de aire 300 ml/min. Adicionalmente se realizó análisis con Cromatógrafo de gases acoplado a detector de masas.	Carlton et al. 1981, Journal of Ethnopharmacology Volume 3, Issue 2-3, Pages 293 - 298
Cromatografía líquida HPLC con columna de intercambio catiónico y detector UV	Higrina	Hojas de coca procedentes de invernadero, secadas al aire son maceradas y se colocan en reflujo con etanol 95% por 30 min. El extracto fue filtrado con papel de filtro. El solvente fue evaporado con rota evaporador al vacío y 60°C. El residuo fue redisolto en 50 ml de cloroformo y luego transferido a un embudo de separación. El extracto de cloroformo fue agitado con dos volúmenes de 25 ml de una solución de ácido cítrico en agua 1,5%(w/v)., los cuales se combinan. La capa acuosa fue ajustada a pH 5,5, con bicarbonato de sodio 1,2M, y fue agitada con 2 porciones de 25 ml de cloroformo para remover cocaína y otros alcaloides interferentes de la fase acuosa. La capa acuosa fue luego ajustada a pH 7,5 con 1,2 M con bicarbonato de sodio y al final pH 8,8 con una solución 1 M de hidróxido de sodio. Higrina y los alcaloides remanentes son extraídos con cloroformo en una botella de vidrio que se agita por 1,5 h en un mezclador rotatorio. La mezcla fue colectada en un embudo de	Cromatógrafo líquido de Alta Eficiencia (HPLC). Loop 5ul. Columna: Intercambio catiónico Adsorbosphere SCX. Dimensiones: 25,0 cm x 4,6 mm i.d., 5 um. Fase Móvil: Metanol: 0,1 M KH ₂ PO ₄ , pH 7,0 (75:25, v/v). Flujo 1,2 ml/min. Presión columna 1250 psi. Detector UV operado a 220 nm.	Glass. 1995, Journal of Liquid Chromatography Volume 18, Issue 14, Pages 2877 - 2883

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
		separación, la capa de cloroformo fue reducida a un volumen de 1-2 ml en una rota evaporadora. El extracto final fue diluido a 10 ml y se analizó por HPLC.		
Cromatografía par iónico y cromatografía de gases acoplada a masas (GC-MS)	3 α -benzoyloxytropane, 3 α -phenylacetoxytropane, 3 β -cis- y 3 β -trans-cinnamoyloxytropane, 3 β -2'-hydroxybenzoyloxytropane, 3 α -3',4',5'-trimethoxybenzoyloxytropane, 3 α - and 3 β -3',4',5'-trimethoxy-trans-cinnamoyloxytropane. 3 α - and 3 β -3',4',5'-trimethoxy-cis-cinnamoyloxytropane	Hojas de coca secas y molidas son trituradas con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. El triturado se coloca en una botella de vidrio que contiene una solución acuosa saturada con tolueno, se coloca en agitación y temperatura de 50 °C. Después de 12 horas el extracto de tolueno fue aislado y extraído con 250 ml de ácido sulfúrico 0,5 M. El extracto fue ajustado a pH 8 con bicarbonato de sodio y posteriormente extraído con cloroformo. El extracto se concentra con rota evaporador y se pasa a través de una columna (4x 60 mm) empacada con una mezcla de 100 g de Celita y 60 ml de 0,9 M H ₂ SO ₄ . Los alcaloides son eluidos de la columna con 500 ml de agua saturada con cloroformo que contiene 14 ml de dietilamina. Los eluidos fueron evaporados con vacío y secados sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo fue reconstituido con 10 ml de agua saturada con cloroformo y se pasó por una columna empacada con Celita 545 mezclada con solución saturada de bicarbonato de sodio. La columna fue eluída con una solución acuosa saturada con cloroformo. Una alícuota fue tratada con un volumen igual de MSTFA a 75°C por 30 min, y se analizó por GC (cGC)-MS.	Cromatografía gases acoplado a masas este operado por ionización electrónica a 70 eV. Columna capilar de silica recubierta con DB-1, Dimensiones 30 mx0,25 mm I.D. Gass carrer Helio. El inyector y detector se mantuvieron a 250 y 280 °C respectivamente. La inyección modo split. La temperatura inicial del horno 80°C y final 285°C.	Casale et al. 1996, Journal of Chromatography A. Volume 749, Issue 1-2, Pages 173 - 180
Cromatografía de gases con detección masas (GC/MS)	Cocaina y cis-/trans-cinamoilcocaina, metil ester de ecgonina, benzoylecgonina	Seis métodos de extracción de alcaloides a partir de hojas secas en polvo. Cuatro métodos cuantitativos (A a D) y 2 métodos cualitativos. Método A extracto ácido: 4 g de hojas en polvo son extraídas con 200 ml de H ₂ SO ₄ 1 N., a temperatura ambiente durante 20 h. Después de	Cromatógrafo de gases acoplado a masas. Columna capilar de vidrio SP-2100 (WCOT). Dimensiones 10 m X 0,25 mm I.D. Inyección modo split. Temperatura horno isotérmica a 100°Cpor 1 min, programada a 10°C/min hasta 240°C. Gas carrier Helio	Rivier, 1981, Journal of Ethnopharmacology Volume 3, Issue 2-3, Pages 313 - 335

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
 NACIONAL DE
 SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
		<p>filtrar con filtro de vidrio G4, la solución se ajustó a pH 9 por adición de Na₂CO₃ sólido. Los alcaloides se extraen por partición con 100 ml de la mezcla cloroformo-dietileter (1:4 v/v). El solvente es llevado a sequedad en rotavapor a presión reducida y 40°C. El residuo se reconstituye con el menor volumen de cloroformo posible y se inyecta directamente en el cromatógrafo de gases. Método B_ extracto de alcaloides volátiles: 4 gramos de hojas en polvo secas son extraídas con 100 ml of H₂O, 150 ml de glicerina anhidra y 20 g of NaOH. 100 ml de la solución son evaporados en vacío en rota evaporador. La mezcla de dietil eter a pH 9, Método C: 4 gramos de hojas secas en polvo son extraídas a temperatura ambiente, secuencialmente con 200 ml de n-hexano (20 h), 200 ml cloroformo (20 h) y finalmente 200 ml de etanol (20 h). Las tres fracciones son evaporadas separadamente a sequedad y los residuos son redisolueltos en solvente para analizar en GC-MS. Método D_ extracto etanólico crudo: 2 gramos de hojas secas en polvo son extraídas con 100 ml de etanol 96% en ebullición por 15 min y dejar enfriar por 4 horas antes de filtrar. El solvente es evaporado y el residuo es redisoluelto en etanol.</p>	<p>presión 0,5 kg/cm². La columna capilar se conectó directamente al detector masas. Energía ionización 70 eV.</p> <p>Para análisis cuantitativo se inyectó en modo splitless.</p>	
Cromatografía gases con detector FID	Tropacocaína, 1-hidroxitropacocaína, cis-/trans- cinamoilcocaína, y trimetoxo cocaína	40 gramos de hojas fueron maceradas y mezcladas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Seguido de la adición de 1000 ml de agua saturada con tolueno. Se agitó por tres horas a temperatura ambiente y el tolueno fue colectado por filtración con succión. El filtrado fue eluido en una columna de vidrio (100 x 5,5 cm) que contiene una mezcla de 25 g de Celita 545 y 12,5 ml de 0,36 N H ₂ SO ₄ . Los alcaloides son eluidos con 60 ml de agua saturada con cloroformo	Identificación de alcaloides minoritarios se analizaron GC/MS con un detector masas simple cuadrupolo. El detector masas operó en modo ionización electrónica (EI) con un potencial de ionización de 70 eV. Columna capilar recubierta con DB-1, Dimensiones 30 m x 0,25 mm ID. Temperatura inicial del horno 100°C final 300°C. La inyección modo split y temperatura 280°C.	Casale et al. 2014, Forensic Science International Volume 237, April 2014, Pages 30-39

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
		que contiene 1,25 ml de dietilamina, seguido por 75 ml de agua saturada con cloroformo. El solvente fue secado con Na ₂ SO ₄ anhidro, se filtró y evaporó al vacío, el residuo fue diluido en cloroformo.		
Cromatografía gases detector FID y masa (GC/FID, GC/MS). Extracción con fluidos supercríticos	Cocaína	100 mg de plantas secas, maceradas fueron colocadas en una celda de extracción (1 ml volumen interno, 5,6 cm long 3 0,5 cm I.D.) la celda se colocó en un horno 20 a 110°C. La celda se llenó con un fluido supercrítico. Las condiciones para la extracción con fluidos supercríticos: flujo 2 ml/min, tiempo 15 min. las muestras son colectadas por burbujeo en 5 ml de metanol, manteniendo a 58°C en un baño de hielo. Extractos se evaporaron a sequedad con nitrógeno. El residuo fue reconstituido en 2 ml de solución metanólica de metadona a concentración 45 mg/ml. La mezcla se centrifugó a 1700 g por 5 min y se analizó por GC-FID y GC-MS para confirmación.	Cromatógrafo de gases con FID. Gas carrier Helio a presión 0,172 MPa. Inyección en modo splitless, volumen 1 ul. Temperatura de inyector y detector 250 and 300°C, respectivamente. Columna capilar recubierta con fenil metil silicona HP-5, Dimensiones 30 m x 3 0,25 mm I.D. La temperatura inicial del horno 70°C y final 285°C. Para FID los flujos de aire e hidrógeno son 400 y 40 ml/min, respectivamente. GC-MS, el detector se operó en modo de ionización impacto electrónico con un potencial de ionización 70 eV. Gas carrier Helio a flujo 1 ml/min. Inyección modo splitless. Temperatura inyector 250°C y temperatura detector 280°C. Columna capilar de silica recubierta con fenil metil silicona HP5, Dimensiones 30 m x 3 0,25 mm I.D.	Brachet et al. 2000, Journal of Biochemical and Biophysical methods Volume 43, Issues 1-3, 5 July 2000, Pages 353-366
Cromatografía de gases detector masa (GC/MS). Extracción Soxhlet con metanol y purificación SPE.	Cocaína, benzoylecgonina, metil ester de ecgonina y trans-cinamoilcocaína anhydroecgonina metil ester, coca etileno, norcocaina, norcocaethilen benzoilnorecgonina, y trans-cinamoilcocaína	Se realiza extracción con el método Soxhlet para bolsas de té de hoja de coca. Se realizaron dos reflujos con 500 ml de metanol durante 24 h. Los extractos se almacenaron a 2°C y se analizaron por SPE-GC/MS. Se emplea otro método de extracción, con bolsas de té de coca colocadas en contenedores cerrados con 250 ml de metanol y agitación mecánica durante 24 h. Se realizan dos extracciones. Los extractos se almacenaron a 2°C y se analizaron por SPE-GC/MS. Después de pasar los extractos por PSE, son reconstituidos	Cromatografía gases con columna capilar silica fundida HP I, dimensiones 12 m, 0,20 mm I.D., 0,33 pm espesor película. Acoplado a un detector de masas.	Jenkins et al. 1996, Forensic Science International, Volume 77, Issue 3, 9 February 1996, Pages 179-189

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
		con acetonitrilo y transferidos a viales y derivatizados con BSTFA (con 1% TMCS), los viales se calientan a 60°C por 30 min y analizados por GC/MS.		
Fluoroinmunsensor con fibras de cuarzo. Extracción con etanol.	Cocaína	Hojas secas son maceradas, se realiza una extracción con 5 ml de HCl 1 N, en viales de vidrio que fueron agitados lentamente por 30 min. El extracto se filtra y se neutraliza con NaOH y se extrae con 15 ml de cloroformo dos veces. El solvente se lleva a sequedad con rota evaporador a 40°C y se disuelve en tres ml de metanol. Se realiza otra extracción con etanol al 95%, primero se agita por 15 minutos y después se somete a reflujo durante 15 min a 80°C. El extracto es llevado a sequedad en rotavapor a 50°C y el residuo se disuelve en 3 ml de metanol. Este extracto se analiza GC.	Se empleó un fluorometro portátil y un anticuerpo inmovilizado en fibras de vidrio silanizadas. La longitud de excitación 480 nm y longitud de onda de emisión 520 nm. El fluoro metro fue equipado con polarizador orientado verticalmente en el haz de luz de excitación. Las mediciones se realizaron a 23°C.	Topozada et al. 1996, Biosensors and Bioelectronics Volume 12, Issue 2, 1997, Pages 113-124
Cromatografía de gases y líquida	Cocaína	Hojas de coca se procesaron por maceración con cloroformo amoniacal al 10%, durante 24 h. El extracto es filtrado en algodón y se seca sobre sulfato de sodio anhidro y luego con corriente de nitrógeno. El análisis se realizó por GLC, las soluciones de los alcaloides totales son preparadas en acetona de tal manera que 1 ml represente 0,2 g de hojas secas al aire.	Cromatógrafo de gases con detector de ionización de llama (FID)Helio gas carrier. Se empleó una columna de vidrio enrollada, dimensiones: 1,8-m, 0,6-cm (6-ft, 0,25-in.), empacada con 5% OV-101, Temperatura de la columna fue de 235°C. Gas carrier Helio, a un flujo de 50 ml/min.	Aynilian et al. 1974, Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 63, Issue 12
LC-MS-Orbitrap	Benzoylcegonina, cocaína, ecgonina	Para muestras de té, se pesan 3 g y se mezclan con 45 ml de agua caliente, se deja enfriar durante 5 min. La mezcla fue centrifugada durante 10 min a 4480 rpm y el sobrenadante fue separado del residuo sólido, acidificando con ácido acético al 1%. Se empleó SPE.	Cromatografía líquida empleando columna Zorbax Eclipse Plus C18, Fase móvil solución acuosa 0,1% ácido fórmico (v/v) y metanol. Acoplado a espectrómetro de masa Orbitrap.	Marín-Sáez et al. 2019, Food Chemistry 2019 Jul 30;287:265-272
Extracción asistida con microondas (FMAE), micro extracción en fase	Cocaína	Extracciones asistidas con microondas a temperatura ambiente con una frecuencia de 2450 MHz. 100 mg del material seco de la planta se disuelve en 5 ml de metanol. La solución se	Se realiza un análisis cualitativo por GC-MS y un análisis cuantitativo por GC-FID. El análisis GC-MS se realizó en modo de ionización por impacto electrónico (EI) a 70	Bieri et al. 2006, Journal of Chromatography A, 1112 (2006) 127-132

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

Técnica Analítica	Alcaloides analizados	Extracción	Análisis Instrumental	Referencia
sólida (SPME), GC MS y GC FID		expone durante 30 segundos a una radiación de microondas de 125 W. El extracto es tratado con SPME, para proveer selectividad al método. 1 ml de la solución orgánica se le adiciona el estándar interno y buffer. Una fibra de polidimetilsiloxano PDMS 100 um, fue inmersa en la solución por 15 min y puesta al ultrasonido. La fibra fue retirada de la solución e insertada en la cámara de vaporización de un inyector split/splitless para desorción térmica.	eV. El equipo tiene un inyector split/splitless, la desorción de la fibra ocurre en el modo splitless en el inyector a una temperatura de 250°C con un período de splitless de 60 s. Columna capilar HP5, Dimensiones 30 mx0,25 mm idx0,25um. El horno empieza en una temperatura de 70°C y termina en 300°C. Gas carrier Helio flujo 1 ml/min. El sistema cromatográfico GC-FID, equipado con un inyector split/splitless. Columna capilar HP5, Dimensiones 10mx0,25mmx0,25 um. El FID se trabajó a 280°C. Flujo de aire e hidrógeno se ajustó a 450 y 40 ml/min, respectivamente. El modo de inyección splitless fue empleado y la desorción térmica se realizó a 250°C por 1 min. La temperatura inicial del horno fue 110°C por 1 min y la temperatura final de 280°C.	

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

5.5. Resultados analíticos obtenidos por el Invima

El Invima en el marco de sus funciones y en aras de proteger la salud de los consumidores, realizó el análisis para la determinación de cocaína a través de la técnica analítica HPLC- MS/MS (cromatografía líquida de alta resolución acoplada a la espectrometría de masas) y LC/MS-MS Q-TOF (cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas y cuádrupolo – tiempo de vuelo) a las muestras de Hojas de Coca, Aromática de Coca, Coca Chai, Aromática de Coca y Manzanilla, ██████████ Moringa y Jengibre, Galletas de coca con chocolate, Mambe ██████████, Coctel de coca ██████████, Aguardiente de Coca ██████████ y ██████████ entregados por la empresa ██████████ Colombiana) muestran los siguientes contenidos de cocaína²:

Hoja de Coca entera: 3,22 mg cocaína/g producto

Aromática de Coca: 1,67 mg cocaína/g producto

Coca Chai: 1,35 mg cocaína/g producto

Aromática de Coca y Manzanilla: 1,59 mg cocaína/g producto

██████████ Moringa y Jengibre: 1,11 mg cocaína/g producto

Galletas de coca con chocolate: 0,017 mg cocaína/g producto

Mambe ██████████: 2,91 mg cocaína/g producto

Coctel de coca ██████████: 0,0088 mg cocaína/mL producto

Aguardiente de Coca ██████████: 0,0553 mg cocaína/mL producto

██████████: 0,0254 mg cocaína/mL producto

5.6. Análisis de la Información sobre seguridad del alimento

5.6.1. Evaluación toxicológica

La cocaína es un miembro destacado de alcaloides tropánicos, pero a diferencia de los otros, ejerce sus efectos actuando principalmente sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, por lo que no es recomendable su uso para predecir mediante modelos QSAR (Quantitative Structure-Activity

² Información confidencial.

Relationship, por sus siglas en inglés) la toxicidad de otros miembros del mismo grupo o viceversa (37,38).

El Instituto Federal Alemán para la Evaluación de Riesgos (Bundesinstitut für Risikobewertung - BfR) llevó a cabo una evaluación sanitaria (como consecuencia de los hallazgos del monitoreo de las autoridades bajo el conocimiento de que los fabricantes usan hojas de coca en la preparación de las bebidas) del contenido de cocaína en un refresco de cola que contiene extracto de hoja de coca, en el que se detectaron 0,4 µg de cocaína/L de refresco. En dicho estudio y de acuerdo con la revisión de literatura del BfR llegó a la conclusión de que no se espera un riesgo para la salud por el consumo de este producto debido a su contenido de cocaína ya que una ingesta diaria de 4800 microgramos de cocaína en una persona adulta es la dosis más baja que podría provocar efectos indeseables, por lo cual esta cantidad corresponde a la cantidad de cocaína contenida en 12000 litros del refresco, así que suponiendo un consumo diario elevado de 1,7 litros de la bebida que contiene cocaína, el margen de seguridad entre la cantidad de cocaína consumida y la cantidad en la que podrían producirse efectos indeseables es un factor de aproximadamente 7000 (37,38).

El Comité Científico de la Agencia Federal para la Seguridad de la Cadena Alimentaria (Comité Scientifique de L'agence Fédérale Pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire o AFSCA por sus siglas en francés), define que los efectos tóxicos por el consumo de coca se presentan a partir de concentraciones plasmáticas de 0,50 mg/L y se han informado muertes de personas a concentraciones plasmáticas de 1 mg/L (39), siendo así la dosis letal de cocaína por ingestión oral entre 0,5 y 1,3 g/día, y al igual que la publicación de la BfR (37,38), se coincide en que no hay estudios o información toxicológica disponible para derivar un posible valor de referencia toxicológico para la administración crónica oral de cocaína, sumado a que los datos sobre la relación dosis-respuesta en caso de administración oral no son concluyentes debido a que son fragmentarios o los estudios en humanos corresponden a tratamiento de personas que sufren drogodependencia (40).

Con la información técnica y toxicológica disponible, el AFSCA propone un límite de actuación de 0,1 µg/L para la detección (LOD) y de 0,5 µg/l para la cuantificación (LOQ) de cocaína en bebidas. Estos valores pueden ser analizados con los equipos actuales y se ha determinado que no tienen riesgo toxicológico debido a que no se presentan efectos nocivos en lo reportado en la información actualmente existente (40).

Aunque el presente documento no trata sobre el clorhidrato de cocaína, un estudio desarrollado por Rush, Baker y Wright (41) evaluó los efectos fisiológicos y conductuales agudos de una amplia gama de dosis de clorhidrato de cocaína oral (placebo, 50, 100, 200 y 300 mg). Se administraron las dosis en orden ascendente y de forma doble ciego bajo supervisión médica a nueve voluntarios (ocho hombres y una mujer) con antecedentes recientes de consumo de cocaína. Los efectos fisiológicos, evaluados por los sujetos, y de rendimiento del clorhidrato de cocaína oral se evaluaron antes de la administración del fármaco y periódicamente después durante 5 h. El clorhidrato de cocaína oral aumentó la frecuencia

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

cardíaca y la presión arterial como una función graduada de la dosis, pero la magnitud de estos efectos no fue clínicamente significativa.

Los resultados del estudio desarrollado por Rush, Baker y Wright (41) demuestran que, en el rango de dosis usado, el clorhidrato de cocaína oral es bien tolerado por personas con antecedentes recientes de consumo de cocaína. Se debe destacar que la dosis más alta de clorhidrato de cocaína oral probada en el estudio (equivalente a 120 mg de cocaína/70 kg de peso corporal), no produjo efectos cardiovasculares clínicamente significativos (es decir, aumentó la frecuencia cardíaca en 10 lpm por encima de los niveles previos a la administración de la dosis, aumentó la presión arterial sistólica con respecto a los niveles previos en aproximadamente 17 mmHg y aumentó la presión arterial diastólica con respecto a los niveles previos en aproximadamente 10 mmHg).

También se han investigado los beneficios (adicionales a los nutricionales) por el consumo oral de hojas de coca, entre ellos el estudio realizado por el Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Perú), en el cual se determinó el efecto de la hoja de coca en 25 voluntarias posmenopáusicas, a quienes se les proporcionó hoja de coca pulverizada para un consumo diario de 4 g en agua durante 90 días y se determinó que el consumo de hoja de coca podría contribuir de manera benéfica en el metabolismo óseo. Para el desarrollo del estudio se midieron las variables de control el propéptido N-terminal de procolágeno tipo 1 (P1NP), telopéptido N-terminal del colágeno tipo 1 (NTX1), beta-crosslaps (β CTX) y fosfatasa alcalina ósea (BALP), y se encontró una reducción significativa del marcador de resorción ósea NTX1 (de 12,719 a 0,9945 ng/ mL; $p < 0,05$), diferencia positiva de medianas para el marcador de formación ósea P1NP y la capacidad antioxidante del extracto de coca (TEAC-ABTS de 2,74 μ mol/mL, FRAP de 73,60 mg AAE/g) con contenido de polifenoles de 3089,34 mg AG/100 g (42).

Otra investigación determinó el efecto de la masticación de *Erythroxylum coca var. lamarck* sobre los niveles de colesterol y triglicéridos séricos en personas altoandinas (se usó una población de 100 personas altoandinas, 50 mujeres y 50 varones como masticadores, conformando grupos control con personas no masticadoras), encontrando que las personas que realizan la masticación de hojas de coca tienen niveles de triglicéridos y colesterol menores a los del grupo de control, sumado a que no se registran datos de obesidad, lo cual refuerza la hipótesis que el extracto de hojas de coca no facilita la digestión de alimentos grasos como el colesterol y triglicéridos al inhibir la actividad enzimática, limitando la absorción de ácidos grasos (biodisponibilidad) y eliminándolos rápidamente del organismo (43).

Los resultados del anterior estudio coinciden con realizado por Burczynski en 1985 (44) en el cual se determinó que las ratas mantenidas con una dieta baja en proteína, pero alta en carbohidratos con contenido de clorhidrato de cocaína (1 mg de cocaína/g de alimento) exhibieron una ganancia de peso corporal normal con la ingesta normal de alimentos, mientras que las ratas que recibieron la misma dieta con 2 mg de cocaína/g de alimento perdieron peso, lo que aparentemente se relacionó con una menor ingesta de alimentos. También se identificó que las ratas que recibieron el mismo nivel de

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

cocaína, pero en forma de hoja de coca en polvo en la misma dieta, tuvieron un aumento de peso mínimo a pesar de una alta ingesta de alimentos. Por el contrario, las ratas que recibieron el mismo nivel de cocaína (2 mg/g) pero en una dieta rica en proteínas, tuvieron una ingesta de alimentos y un aumento de peso corporal normales. A partir de los datos y resultados del anterior estudio, se podría derivar una dosis de referencia considerando los 2 mg de cocaína/g de comida como LOAEL (nivel más bajo con efecto adverso observado o en inglés lowest observed adverse effect level) y un factor de seguridad de 300 (dos reducciones del orden de magnitud teniendo en cuenta que es un LOAEL, es un estudio agudo, hay falta de datos para excluir la toxicidad crónica y la variabilidad del LOAEL obtenido a partir de un modelo animal, en resumen 10 por diferencia inter-especie, 10 por diferencia intra-especie, 3 por ser LOAEL):

$$\frac{2 \text{ mg cocaína}}{1 \text{ g comida}} \times \frac{12,8 \text{ g comida}}{150,1 \text{ g peso ratas}} \times \frac{1000 \text{ g peso}}{1 \text{ kg peso}} \times \frac{1}{300} = 0,57 \frac{\text{mg cocaína}}{\text{kg peso}}$$

Gutierrez-Noriega y Von Hagen en su estudio de los cincuenta (45) realizado sobre poblacionales humanas mostraron que el consumo de hojas de coca reduce el apetito, causa alteraciones sensoriales y tiene un efecto en la pérdida de peso de las personas al consumir dosis equivalentes a 3 mg cocaína/kg, la cual podría ser considerada como una dosis de referencia plausible, a diferencia de la derivada del estudio en modelos animales realizado por Burczynski. Además, Mahmoud ElSohly (46) destaca que históricamente, el consumo de té de coca no ha presentado efectos negativos en la salud de los nativos de Sur América, sumado a que los consumidores de té de coca no cumplen con los criterios clínicos de diagnóstico para intoxicación por cocaína o abuso de cocaína.

5.6.1.1. Toxicocinética

La cocaína se absorbe por todas las vías de administración. Luego de la administración oral, la cocaína aparece en sangre después de 30 minutos, alcanzando una concentración máxima entre los 50 a 90 minutos (39). Cuando se mastican las hojas de coca, los alcaloides se absorben a través de las membranas mucosas de la boca y del tracto gastrointestinal pero no se conocen los sitios exactos de absorción (por ejemplo, estómago o duodeno), y se ha determinado que la absorción sistémica es del 30 al 40% después de las dosis orales. (47).

La cocaína se distribuye en todos los tejidos del cuerpo y atraviesa la barrera hematoencefálica. En grandes dosis repetidas, se acumula en el sistema nervioso central y en el tejido adiposo, como resultado de su liposolubilidad. El volumen de distribución es, según diferentes autores, entre 1 y 3 litros por kilogramo. También se ha determinado que la cocaína atraviesa la placenta por difusión simple y se acumula en el feto después de la exposición crónica (39).

La vida media observada después de la administración oral es en promedio de 0,8 horas. El metabolismo de la cocaína tiene lugar principalmente en el hígado luego de las 2 horas posteriores a

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

la administración y la tasa de metabolismo varía según la concentración plasmática. Hay 2 rutas de biotransformación (39):

- La vía primaria es hidrólisis de la cocaína por esterasas hepáticas y plasmáticas, con pérdida de un grupo benzoílo para generar el metabolito éster metílico de ecgonina. La actividad de la esterasa varía sustancialmente de un sujeto a otro.
- La vía secundaria es la hidrólisis espontánea, probablemente no enzimática, que conduce a la benzoilecgonina por desmetilación.

La degradación final de la cocaína es una secuela tanto de la ruta principal como de la secundaria que conduce a la ecgonina. Los principales metabolitos son, por tanto, la benzoilecgonina, el éster metílico de ecgonina y la propia ecgonina, que son inactivos. En presencia de alcohol, se forma otro metabolito activo, el cocaetileno, que es más tóxico que la propia cocaína, por lo cual el uso de hojas de coca en bebidas alcohólicas se debe evaluar mediante estudios toxicológicos (39). En proporción, los principales productos del metabolismo son el éster metílico de ecgonina (32 a 49%) y la benzoilecgonina (29 a 45%) (39). Los metabolitos se excretan en la orina y pueden identificarse hasta 48 horas después de la ingestión oral. Después del metabolismo, del 1 al 9% de la cocaína se excreta sin cambios en la orina (39,47).

5.6.1.2. *Tóxicodinamia*

Los principales efectos de la cocaína resultan de la estimulación simpática. La cocaína inhibe la recaptación de catecolaminas, particularmente norepinefrina (noradrenalina) y dopamina, en la terminal nerviosa. Por lo tanto, los efectos de los neurotransmisores simpáticos aumentan debido a la persistencia de las catecolaminas en la hendidura sináptica produciéndose una mayor estimulación del sistema nervioso simpático y, por lo tanto, una serie de respuestas fisiológicas en el cuerpo. Las catecolaminas, como la adrenalina y la noradrenalina, son neurotransmisores liberados por las terminaciones nerviosas simpáticas, y algunos de los efectos esperados son: aumento de la frecuencia cardíaca, dilatación de las vías respiratorias, aumento de la presión arterial, liberación de glucosa y reducción de la actividad del sistema digestivo (47).

5.6.1.3. *Estudios toxicológicos*

Existe una considerable variación individual en la susceptibilidad a la cocaína y se ha demostrado que la toxicidad de la cocaína puede ser menor si se ingiere por vía oral masticando hojas de coca. La dosis oral letal de la cocaína es de 1200 mg para adultos. **Los masticadores de hoja de coca pueden consumir de 20 a 80 g de hojas por día, que equivale a una ingestión de 0,16 a 0,64 mg/día de cocaína por lo cual la dosis letal no se consigue masticando las hojas** (47).

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

5.7. Cálculo del riesgo

5.7.1.1. Prevalencia en el alimento implicado

- Metodología

La información sobre el consumo de infusiones a base de hierbas en la población colombiana fue obtenida de la base de datos R24 (Recordatorio de 24 horas) de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional - ENSIN 2015 (48). En este caso, se realizó una depuración de la base de datos con el programa Stata 14 (49), aplicando el siguiente procedimiento: a) selección de registros correspondientes a preparaciones líquidas, b) estimación de la cantidad diaria ingerida de cada preparación por persona, cálculo de la cantidad promedio consumida por preparación y, d) generación de un archivo en formato xlsx.

El archivo xlsx fue adicionalmente depurado a través del programa Microsoft Excel (50), en el cual se identificaron las preparaciones correspondientes a infusiones de hierbas a través de la aplicación de un formato condicional de texto en el que se resaltaron las celdas que contenían los prefijos *aroma* y *infus*, tras lo cual se descartaron las celdas no resaltadas. Posteriormente, se revisaron las celdas resaltadas y se excluyeron aquellas correspondientes a infusiones de fruta, panela o café, así como aquellas con valores promedio para la preparación iguales a 0 o superiores a 2000, Finalmente, se generó una variable auxiliar para agrupar las diferentes preparaciones según el tipo de hierba empleada y se realizó el cálculo de los promedios respectivos.

- Resultado

De acuerdo con el análisis de la base R24 de la ENSIN 2015, se determinó que cerca del 0,9% de los individuos encuestados reportó el consumo de infusiones a base de hierbas, siendo manzanilla, hierbabuena, té, limoncillo (limonaria) y toronjil las principalmente empleadas. En cuanto a la cantidad promedio ingerida de estas preparaciones, esta se estimó en 207,9 ml/persona/día a nivel nacional, observándose variaciones importantes según el tipo de hierba considerada (**Tabla 8**).

Tabla 8. Hierbas utilizadas en la preparación de infusiones aromáticas

Hierba	Número	Proporción	Cantidad*
Manzanilla	46	12,5%	231,1
Hierbabuena	33	9,0%	222,3
Te	30	8,2%	226,5
Limoncillo	26	7,1%	204,1
Toronjil	21	5,7%	186,4
Cedrón	17	4,6%	216,7
Albahaca	13	3,5%	288,7
Canela	11	3,0%	174,2
Apio	9	2,4%	174,8

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Hierba	Número	Proporción	Cantidad*
Moringa	8	2,2%	203,6
Anís	5	1,4%	228,0
Jengibre	5	1,4%	295,5
Caléndula	2	0,5%	145,9
Flor de Jamaica	2	0,5%	163,0
Romero	2	0,5%	234,8
Acacia	1	0,3%	262,5
Boldo	1	0,3%	105,0
Congona	1	0,3%	315,0
Diente de León	1	0,3%	64,5
Hojas de guayaba	1	0,3%	258,0
Hojas de naranjo	1	0,3%	202,0
Lengua de suegra	1	0,3%	173,0
Malva	1	0,3%	9,0
Mejorana	1	0,3%	64,5
Menta	1	0,3%	150,0
Ortiga	1	0,3%	129,0
Tomillo	1	0,3%	129,0
Mezcla	23	6,3%	270,4
No especificada	103	28,0%	176,4
NACIONAL	368	100,0%	207,9

* Cantidad consumida de la infusión expresada en ml/persona/día.

Respecto de este aspecto, es importante señalar que no fue posible establecer la cantidad específica de hierbas utilizada en cada una de las preparaciones, debido a que en la base de datos R24 no se registraron las cantidades de ingredientes usados en muy baja proporción o que tuviesen un aporte calórico despreciable, siendo este el caso de las plantas usadas en la elaboración de infusiones a base de hierbas.

No se identificaron fuentes distintas de la ENSIN 2015 a partir de las cuales fuera posible obtener información sobre la cantidad diaria ingerida de infusiones a base de hierbas discriminando entre cada uno de los componentes requeridos para su elaboración, razón por la cual los datos disponibles frente a este tipo de preparaciones no han sido actualizados.

5.7.1.2. Aproximación matemática al dato de máximos tolerables teóricos de consumo

Para la aproximación matemática al dato de los máximos tolerables por consumo de hojas de coca en forma de té se tienen los siguientes supuestos:

- Se estima un consumo crónico del té de coca, es decir durante toda la vida, todos los días.
- Se tiene en cuenta el factor de solubilización desde las hojas de coca hacia el agua de la infusión o té de aproximadamente 80% de los alcaloides presentes en las hojas de coca (mayor valor

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

reportado) según lo reportado por Amanda Jenkis et al, al preparar una infusión de té de coca en agua a 94°C durante 5 minutos (24).

- No se tiene en cuenta el factor de degradación de los alcaloides tropánicos por efecto del agua caliente con la que se prepara el té o infusión.
- Se usa un peso promedio de una persona adulta (mayores de 18 años) de 64,7 kg.
- Se estima una frecuencia de consumo de té de una bolsa al día en una preparación de 250 mL de acuerdo con la información reportada por la encuesta ENSIN 2015.
- Las bolsas de té comercializadas a manera general contienen 1 g de hojas de coca.

De acuerdo con un reporte del Laboratorio de Cromatografía y Espectrometría de Masas de la Universidad Industrial de Santander (UIS), se analizó una muestra de hojas de coca mediante el uso de UHPLC-ESI-ORBITRAP-HRMS (cromatografía líquida de ultra alto rendimiento con detector de masas Orbitrap) y se determinó que el contenido de cocaína era de 11 mg cocaína/g hojas de coca, mientras que en el estudio realizado por el Invima en hojas de coca entera de la empresa [REDACTED] se identificó una concentración de 3,22 mg cocaína/g hojas de coca³.

El estudio realizado por Amanda Jenkis et al (24) en muestras de té de coca proveniente de Perú y Bolivia, reporta valores de contenido de cocaína de 4,14 mg/bolsa y de ecgonina de 1,15 mg/bolsa para las muestras de Perú, y para las muestras de Bolivia de 4,29 mg/bolsa de cocaína y 1,81 mg/bolsa de ecgonina. El mismo estudio muestra que a mayor tiempo que se deja en inmersión la bolsa mayor es la cantidad de alcaloides extraídos, alcanzando valores promedio del 80% tras 5 minutos a 94°C (24).

Teniendo en cuenta lo anterior y los resultados reportados por la UIS, el máximo tolerable⁴ de bolsas de té de 1 g con contenido de 11 mg de cocaína que podría consumir un adulto de manera segura se puede calcular a partir de la dosis de referencia estimada de 0,57 mg cocaína/kg peso corporal:

$$\frac{1 \text{ bolsa de té de coca}}{11 \text{ mg cocaína}} \times \frac{0,57 \text{ mg cocaína}}{\text{kg peso}} \times 64,7 \text{ kg peso}$$

$$= 4 \text{ bolsas de té de coca al día, durante toda la vida, todos los días}$$

³ Información confidencial.

⁴ Entiéndase como un consumo crónico (todos los días durante toda la vida, si no se cumple esto ya no se cumple el criterio de crónico y los resultados obtenidos del cálculo no son aplicables al escenario) que probablemente no generará riesgos de efectos adversos a la salud en un 97 a 98% de individuos en el grupo de edad “mayores de 18 años”.

Ahora usando los datos obtenidos por Invima, el máximo tolerable de bolsas de té de 1 g con contenido de 3,22 mg de cocaína que podría consumir un adulto de manera segura se puede calcular a partir de la dosis de referencia estimada de 0,57 mg cocaína/kg peso corporal:

$$\frac{1 \text{ bolsa de té de coca}}{3,22 \text{ mg cocaína} \times 0,8} \times \frac{0,57 \text{ mg cocaína}}{\text{kg peso}} \times 64,7 \text{ kg peso}$$

$$= 14 \text{ bolsas de té de coca al día, durante toda la vida, todos los días}$$

Por otro lado, al usar el resultado de contenido promedio de cocaína más alto reportado en estudios de 0,77 mg de cocaína/100 mg hojas de coca (7), teniendo en cuenta una bolsa estándar de 1 g de té de coca, se puede calcular a partir de 0,57 mg cocaína/kg peso corporal y el peso promedio de 64,7 kg de un adulto colombiano, el máximo tolerable de bolsas de té que podría ingerir una persona en un día sin que esto represente un riesgo a su salud:

$$\frac{0,77 \text{ mg cocaína}}{100 \text{ mg hojas de coca}} \times \frac{1 \text{ mg hojas de coca}}{0,001 \text{ g hojas de coca}} \times \frac{1 \text{ g hojas de coca}}{1 \text{ bolsa de té de coca}} = 7,7 \frac{\text{mg cocaína}}{\text{bolsa de té de coca}}$$

$$\frac{1 \text{ bolsa de té de coca}}{7,7 \text{ mg cocaína} \times 0,8} \times \frac{0,56 \text{ mg cocaína}}{\text{kg peso}} \times 64,7 \text{ kg peso}$$

$$= 6 \text{ bolsas de té de coca al día, durante toda la vida, todos los días}$$

Los anteriores valores calculados permiten inferir de manera general que el consumo de té de coca no representa un riesgo significativo a la población general, pero su consumo se debe restringir en niños y mujeres en gestación teniendo en cuenta que los alcaloides tropánicos son liposolubles (pueden atravesar placenta y barrera hematoencefálica) y causar alteraciones del sistema nervioso central.

5.7.1.1. Aproximación matemática a la estimación del coeficiente de riesgo

Para las estimaciones teóricas del coeficiente de riesgo se usan los siguientes supuestos que, si bien permiten realizar un cálculo numérico, tienen gran incertidumbre por lo cual se deben esclarecer varios de los supuestos para una estimación de riesgo que se ajuste a la realidad del escenario de consumo de hojas de coca, y se debe tener en cuenta que esto no aplica al uso de las hojas de coca en otros alimentos o bebidas:

- Se estima un consumo crónico del té de coca, es decir durante toda la vida, todos los días.
- Se tiene en cuenta el factor de solubilización desde las hojas de coca hacia el agua de la infusión o té de aproximadamente 80% de los alcaloides presentes en las hojas de coca (mayor valor reportado) según lo reportado por Amanda Jenkis et al, al preparar una infusión de té de coca en 180mL de agua a 94°C durante 5 minutos (24).
- No se tiene en cuenta el factor de degradación de los alcaloides tropánicos por efecto del agua caliente con la que se prepara el té o infusión.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

- Se usa un peso promedio de una persona adulta de 64,7 kg.
- Se estima una frecuencia de consumo de té de una bolsa al día en una preparación de 250 mL de acuerdo con la información reportada por la encuesta ENSIN 2015.

Usando los datos del reporte del Laboratorio de Cromatografía y Espectrometría de Masas de la Universidad Industrial de Santander donde se analizó una muestra de hojas de coca mediante el uso de UHPLC-ESI-ORBITRAP-HRMS se determinó que el contenido de Cocaína era de 11 mg cocaína/g hojas de coca.

$$\text{Coef. Peligrosidad} = \frac{\text{Exposición} \left[\frac{\text{mg}}{\text{día}} \right]}{\text{Dosis de Referencia} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{día}} \right]}$$

$$\text{Coef. Peligrosidad} = \frac{\text{Consumo} [\text{Bolsas de té de coca}] \times \text{Concentración} \left[\frac{\text{mg cocaína}}{\text{bolsa de té de coca}} \right]}{\text{Dosis de Referencia} \left[\frac{\text{mg cocaína}}{\text{kg} \cdot \text{día}} \right]}$$

$$\text{Coef. Peligrosidad} = \frac{1 \text{ bolsa de té de coca} \times \frac{11 \text{ mg cocaína}}{1 \text{ g hojas de coca}} \times \frac{1 \text{ g hojas de coca}}{1 \text{ bolsa de té de coca}} \times 0,8}{\frac{0,57 \text{ mg cocaína}}{\text{kg peso}} \times 64,7 \text{ kg peso}}$$

Coef. Peligrosidad = 0,24 – para efectos a largo plazo por consumo crónico

Usando los datos del reporte del Laboratorio del Invima se determinó que el contenido de Cocaína era de 3,22 mg cocaína/g hojas de coca.

$$\text{Coef. Peligrosidad} = \frac{\text{Exposición} \left[\frac{\text{mg}}{\text{día}} \right]}{\text{Dosis de Referencia} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{día}} \right]}$$

$$\text{Coef. Peligrosidad} = \frac{\text{Consumo} [\text{Bolsas de té de coca}] \times \text{Concentración} \left[\frac{\text{mg cocaína}}{\text{bolsa de té de coca}} \right]}{\text{Dosis de Referencia} \left[\frac{\text{mg cocaína}}{\text{kg} \cdot \text{día}} \right]}$$

$$\text{Coef. Peligrosidad} = \frac{1 \text{ bolsa de té de coca} \times \frac{3,22 \text{ mg cocaína}}{1 \text{ g hojas de coca}} \times \frac{1 \text{ g hojas de coca}}{1 \text{ bolsa de té de coca}} \times 0,8}{\frac{0,57 \text{ mg cocaína}}{\text{kg peso}} \times 64,7 \text{ kg peso}}$$

Coef. Peligrosidad = 0,07 – para efectos a largo plazo por consumo crónico

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia



Al usar el resultado de contenido promedio de cocaína más alto reportado en estudios de 0,77 mg de cocaína/100 mg hojas de coca:

$$\text{Coef. Peligrosidad} = \frac{\text{Exposición} \left[\frac{\text{mg}}{\text{día}} \right]}{\text{Dosis de Referencia} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{día}} \right]}$$

$$\text{Coef. Peligrosidad} = \frac{\text{Consumo [Bolsas de té de coca]} \times \text{Concentración} \left[\frac{\text{mg cocaína}}{\text{bolsa de té de coca}} \right]}{\text{Dosis de Referencia} \left[\frac{\text{mg cocaína}}{\text{kg} \cdot \text{día}} \right]}$$

Coef. Peligrosidad

$$= \frac{1 \text{ bolsa té de coca} \times \frac{0,77 \text{ mg cocaína}}{100 \text{ mg hojas de coca}} \times \frac{1 \text{ mg hojas coca}}{0,001 \text{ g hojas coca}} \times \frac{1 \text{ g hojas coca}}{1 \text{ bolsa de té coca}} \times 0,8}{\frac{0,57 \text{ mg cocaína}}{\text{kg peso}} \times 64,7 \text{ kg peso}}$$

Coef. Peligrosidad = 0,16 – para efectos a largo plazo por consumo crónico

Los resultados anteriores muestran que al no superarse el valor de la unidad (1) en el coeficiente de riesgo, las concentraciones a las cuales se ven expuestas de forma crónica (todos los días durante toda la vida) las personas por el consumo de una bolsa de té de coca al día no representan un riesgo inaceptable a la salud, aun así, se reitera que el consumo se debe restringir en niños y mujeres en gestación teniendo en cuenta que los alcaloides tropánicos son liposolubles (pueden atravesar placenta y barrera hematoencefálica) y causar alteraciones del sistema nervioso central.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

6. Conclusiones

TdR 1. Los proyectos desarrollados por la República del Perú y el Estado Plurinacional de Bolivia, son referentes normativos y técnicos para la legalización de los cultivos de coca, y el desarrollo y fortalecimiento de la industria productiva para el uso de las hojas de coca en alimentos, bebidas y bebidas alcohólicas, teniendo en cuenta que estos gobiernos comercializan y han desarrollado de manera integral varios productos (como por ejemplo, infusiones de hoja de coca, harina de hoja de coca, extracto concentrado de hoja de coca con y sin alcaloides) amparados en la legalidad y el desarrollo de tecnologías para el aprovechamiento de las hojas de coca y los usos ancestrales, sin que se haya detectado o producido evidencia de que pueden tener riesgo para la población que los consume.

TdR 2. Las estimaciones realizadas sugieren que el consumo crónico (durante toda la vida, todos los días) por parte de la población de mayores de 18 años de las hojas de coca en forma de té, infusión o en productos alimenticios con hoja de coca como componente, no representaría un riesgo a la salud y no generaría riesgos de efectos adversos a la salud de acuerdo con la información disponible. Se debe tener en cuenta que esto no aplica al uso de las hojas de coca en otros alimentos o bebidas.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

7. Recomendaciones

Los resultados presentados en el documento se establecen bajo la evidencia disponible y las estimaciones realizadas con los datos proporcionados y obtenidos a partir de la revisión de fuentes de información confiables sugieren que el consumo de hojas de coca en forma de infusión o en productos alimenticios con hoja de coca no representan riesgo a la salud de las personas.

- Se recomienda seguir los lineamientos establecidos para la producción y el monitoreo de alimentos establecidos en la Resolución 2674 de 2013 y la que se genere para productos con hoja de coca como componente.
- A medida que se obtenga mayor cantidad de productos, se recomienda actualizar las dosis de referencia oral crónica por consumo de hojas de coca.
- Se sugiere continuar con la investigación de más usos a través de alimentos o bebidas con hojas de coca con el fin de desarrollar nuevas aplicaciones.
- Se sugiere que el consumo de los productos a base de coca en niños y gestantes sea restringido.
- Se deben realizar estudios toxicológicos de las bebidas alcohólicas con contenido de hojas de coca, teniendo en cuenta que, en presencia de alcohol, se puede formar el metabolito activo coca etileno, que es más tóxico que la propia cocaína.
- Se recomienda investigar el contenido de alcaloides contenidos en las semillas de las diferentes variedades de *Erythroxylum coca* para corroborar que estas no contienen alcaloides tropánicos.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

8. Limitaciones y futuras necesidades de investigación

- No se cuenta con una dosis de referencia oral del consumo crónico de hojas de coca, por lo cual la determinación del riesgo o las recomendaciones de consumo seguro aún tienen una incertidumbre alta, la cual debe ser reducida mediante la investigación en modelos animales y humanos.
- Los datos existentes, aunque incompletos, indican la importancia de caracterizar el contenido total de alcaloides presentes en el té de coca y los demás productos a los cuales se vaya a destinar, y así mismo según el origen, época del año y la variedad de la planta de Coca, establecer un estándar de contenido de alcaloides.
- Se deben desarrollar metodologías y la capacidad técnica para caracterizar las plantas y cada uno de los lotes a ser usados en la producción futura de los alimentos a base de *Erythroxylum coca*, ya que los estudios reportan que la cocaína y otros alcaloides solo se detectaron en las hojas de las especies cultivadas y no en las especies silvestres (51).
- Para el caso específico del té, se debe realizar una medición del contenido de alcaloides en la preparación, esto con el fin de determinar la cantidad de alcaloides que están presentes en una infusión de 250 mL a una determinada temperatura de preparación.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

9. Referencias

1. Astros I. METODOLOGÍA: evaluación de riesgos para nuevos alimentos (novel foods). Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA); 2022.
2. Convenio Convención Única de 1961 - Normas y documentos legales - Empresa Nacional de la Coca S.A. - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [citado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/enaco/normas-legales/2328085-convencion-unica-de-1961>
3. Lucila D, Sánchez T, Restrepo D. LA INDUSTRIALIZACIÓN DE LA HOJA DE COCA UN CAMINO DE INNOVACIÓN, DESARROLLO Y PAZ EN COLOMBIA [Internet]. 2018, Disponible en: www.opensocietyfoundations.org/about/programs/global-drug-policy-program
4. Empresa Nacional de la Coca S.A. - ENACO S.A. - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [citado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/enaco>
5. Asamblea Legislativa Plurinacional. Ley de 8 de marzo de 2017 No 906, 906 Estado Plurinacional de Bolivia; mar 8, 2017.
6. Dos Santos NA, De Almeida CM, Gonçalves FF, Ortiz RS, Kuster RM, Saquetto D, et al. Analysis of Erythroxyllum coca Leaves by Imaging Mass Spectrometry (MALDI-FT-ICR IMS). J Am Soc Mass Spectrom. el 7 de abril de 2021;32(4):946–55,
7. Plowman T, Rivier L. Cocaine and Cinnamoylcocaine Content of Erythroxy/um Species. Vol. 51, Ann. Bot. 1983.
8. Turner CE, Ma CY, Elsohly MA. Constituents of Erythroxyllon coca II. Gas-chromatographic analysis of cocaine and other alkaloids in coca leaves. Vol. 3, Journal of Ethnopharmacology. Elsevier Sequoia S.A; 1981.
9. Rivier L. Analysis of alkaloids in leaves of cultivated Erythroxyllum and characterization of alkaline substances used during coca chewing. Vol. 3, Journal of Ethnopharmacology. Elsevier Sequoia S.A; 1981.
10. Sauvain M, Rerat C, Moretti C, Saravia E, Arrazola S, Gutierrez E, et al. A study of the chemical composition of Erythroxyllum coca var. coca leaves collected in two ecological regions of Bolivia. Vol. 56, Journal of Ethnopharmacology. 1997.
11. Johnson E. Content and Distribution of Erythroxyllum coca Leaf Alkaloids. Ann Bot. octubre de 1995;76(4):331–5.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

12. Johnson E. Variation of Alkaloid Content in *Erythroxylum coca* Leaves from Leaf Bud to Leaf Drop. *Ann Bot.* junio de 1994;73(6):645–50.
13. CAS Common Chemistry [Internet]. [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://commonchemistry.cas.org/>
14. PubChem [Internet]. [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
15. Cure S. Mambe en contextos urbanos, o la producción de nuevas modalidades de consumo. *Mundo Amazonico.* el 27 de octubre de 2015;6(1):19–45.
16. Aulik D, Duke JA, Plowman T. Nutritional Value of Coca. *Bot Mus Leaf Harv Univ.* el 31 de octubre de 1975;24(6):113–9.
17. Penny ME, Zavaleta A, Lemay M, Liria MR, Huaylinas ML, Alminger M, et al. Can Coca Leaves Contribute to Improving the Nutritional Status of the Andean Population? *Food Nutr Bull* [Internet]. el 15 de septiembre de 2009;30(3):205–16. Disponible en: [http://journals.sagepub.com/doi/10,1177/156482650903000301](http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/156482650903000301)
18. Alimentarias I, Berrocal Gonzales B, Claudio Bach PACHECO TELLO E, Asesor L, Matos Alejandro I, Jesús A. Estudio de factibilidad para la instalación de una planta de producción de chocolate fortificado con harina de coca (*Erythroxylum coca*) en la región de Ayacucho. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga [Internet]. 2023 [citado el 28 de mayo de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/5205>
19. Bartra Rengifo M. Efectos de la suplementación con harina de hoja de coca (*Erythroxylum coca* L.) en las etapas de inicio, crecimiento y acabado en la dieta de pollos parrilleros línea Cobb 500 en Aguaytía - caserío Miraflores. Repositorio Institucional - UNU [Internet]. 2011 [citado el 28 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3125014>
20. Ruben A, Vásquez R. Niveles de harina de coca (*Erythroxylum coca*) sobre el rendimiento productivo de pollos de carne. Universidad Nacional Agraria La Molina [Internet]. 2018 [citado el 28 de mayo de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.lamolina.edu.pe/handle/20,500,12996/3645>
21. Jhoshep BE, Alvarado S. Proyecto de factibilidad para la implementación de una planta de cerveza artesanal con harina de hoja de coca Cusco 2019, el 3 de noviembre de 2020 [citado el 28 de mayo de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20,500,12557/4582>

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

22. Duque J, Troyano D, Gil Pinzón C. La hoja de coca en la gastronomía colombiana [Internet]. 2021 [citado el 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.sena.edu.co/handle/11404/7513>
23. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Métodos recomendados para la identificación y el análisis de cocaína en materiales incautados. 2012.
24. Jenkins AJ, Llosa T, Montoya I, Cone EJ. Identification and quantitation of alkaloids in coca tea. *Forensic Sci Int.* febrero de 1996;77(3):179–89.
25. Marín-Sáez J, Romero-González R, Garrido Frenich A. Effect of tea making and boiling processes on the degradation of tropane alkaloids in tea and pasta samples contaminated with Solanaceae seeds and coca leaf. *Food Chem.* el 30 de julio de 2019;287:265–72.
26. Johnson E. Variation of Alkaloid Content in *Erythroxylum coca* Leaves from Leaf Bud to Leaf Drop. *Ann Bot.* junio de 1994;73(6):645–50.
27. Moore JM, Casale JF. In-depth chromatographic analyses of illicit cocaine and its precursor, coca leaves. *J Chromatogr A.* julio de 1994;674(1–2):165–205.
28. Casale JF, Moore JM. Detection and determination of pseudococaine in coca leaves and illicit cocaine samples. *J Forensic Sci.* noviembre de 1994;39(6):1537–43.
29. Casale JF, Moore JM. Lesser alkaloids of cocaine-bearing plants III. 2-carbomethoxy-3-oxo substituted tropane esters: detection and gas chromatographic-mass spectrometric characterization of new minor alkaloids found in South American *Erythroxylum coca* var. *coca*. *J Chromatogr A.* diciembre de 1996;756(1–2):185–92.
30. Casale JF, Moore JM. Lesser alkaloids of cocaine-bearing plants II. 3-Oxo-substituted tropane esters: detection and mass spectral characterization of minor alkaloids found in South American *Erythroxylum coca* var. *coca*. *J Chromatogr A.* octubre de 1996;749(1–2):173–80.
31. Goenechea S, Rucker G, Neugebauer M, Zerell U. Extraction, quantitative gas chromatographic determination and gas chromatographic/mass spectrometric detection of ecgonine for identification of cocaine and its metabolites in urine. *Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie.* enero de 1986;323(4):326–9.
32. Lurie IS, Moore JM, Kram TC, Cooper DA. Isolation, identification and separation of isomeric truxillines in illicit cocaine. *J Chromatogr A.* enero de 1990;504:391–401.
33. Moore JM, Casale JF, Cooper DA. Comparative determination of total isomeric truxillines in illicit, refined, South American cocaine hydrochloride using capillary gas chromatography-electron capture detection. *J Chromatogr A.* diciembre de 1996;756(1–2):193–201.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

34. Glass RL. Analysis of hygrine and cuscohygrine in coca leaves using gas chromatography and high-performance liquid chromatography. *J Agric Food Chem.* agosto de 1997;45(8):3114–7.
35. Bieri S, Brachet A, Veuthey JL, Christen P. Cocaine distribution in wild *Erythroxylum* species. *J Ethnopharmacol.* febrero de 2006;103(3):439–47.
36. Marín-Sáez J, Romero-González R, Garrido Frenich A. Multi-analysis determination of tropane alkaloids in cereals and solanaceae seeds by liquid chromatography coupled to single stage Extractive-Orbitrap. *J Chromatogr A.* octubre de 2017;1518:46–58.
37. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on Tropane alkaloids in food and feed. *EFSA Journal.* el 1 de octubre de 2013;11(10).
38. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Kein Gesundheitsrisiko durch den Cocain Gehalt in Red Bull Simply Cola. 2009.
39. Cocaine (PIM 139) [Internet]. [citado el 26 de junio de 2023]. Disponible en: <https://inchem.org/documents/pims/pharm/pim139e.htm>
40. COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'AGENCE FÉDÉRALE POUR LA SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE. Cocaïne dans le Red Bull cola (limite d'action). 2009.
41. Rush CR, Baker RW, Wright K. Acute physiological and behavioral effects of oral cocaine in humans: a dose-response analysis. Vol. 55, *Drug and Alcohol Dependence.* 1999.
42. Trigo-Pérez K, Suárez-Cunza S. Evaluación del efecto del consumo de hoja de coca pulverizada en marcadores de recambio óseo en mujeres posmenopáusicas. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2017;63(4):519–27.
43. Ñaccha-Urbano JJ. Efecto de la masticación de *Erythroxylum coca* Lamarck (Coca) sobre los niveles de colesterol y triglicérido sérico en personas altoandinas. *Journal of the Selva Andina Research Society.* 2021;12(1):64–76.
44. Burczynski FJ, Boni RL, Erickson J, Vitti TG. EFFECT OF ERYTHROXYLUM COCA, COCAINE AND ECGONINE METHYL ESTER AS DIETARY SUPPLEMENTS ON ENERGY METABOLISM IN THE RAT. Vol. 16, *Journal of Ethnopharmacology.* 1986.
45. Gutierrez-Noriega C, Von Hagen VW. The Strange Case of the Coca Leaf. *Sci Mon* [Internet]. 1950;70(2):81–9, Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/19900>
46. Elsohly MA. Cocaine in Herbal Tea. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* el 3 de enero de 1986;255(1):40.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214

47. Erythroxylum coca Lam (PIM 215) [Internet]. [citado el 26 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.inchem.org/documents/pims/plant/erythrox.htm>
48. Ministerio de Salud y Protección Social. Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) [Internet]. 2015 [citado el 24 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/encuesta-nacional-de-situacion-nutricional-ensin.aspx>
49. Statistical software for data science | Stata [Internet]. [citado el 23 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.stata.com/>
50. Software de hojas de cálculo Microsoft Excel | Microsoft 365 [Internet]. [citado el 23 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.microsoft.com/es-co/microsoft-365/excel>
51. Hol B, J~tmaa E, Lund& K, Plowman~ T. DETERMINATION OF COCAINE IN OF ERYTHROXYLUM USING SOME SOUTH AMERICAN SPECIES MASS FRAGMENTOGRAPHY. Vol. 16, Phytochemistry. Pergamon Press; 1977.

#OrgullosamenteINS



@INSColombia



@insaludcolombia



Instituto Nacional de Salud de Colombia

Avenida Calle 26 # 51 - 20 / Bogotá, Colombia • PBX: (601) 220 77 00 exts. 1101 - 1214