UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGICA

DIPLOMADO EN QUIMICA LEGAL

REGULACION NORMATIVA DE LOS LABORATORIOS CLINICOS PARA LA DETERMINACION EN ORINA DE LOS METABOLITOS DE DROGAS DE ABUSO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUÍMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA:

ALUMNA: MARISOL VILLANUEVA VALDIVIA

ASESOR DE TESIS: M. en C. VALENTÍN ISLAS PÉREZ

MEXICO, D. F. ENERO, 2008.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A G R A D E C I M I E N T O S

A DIOS: Por que has estado en mí y conmigo durante toda mi vida, por que en los momentos difíciles me encomiendo a ti para salir adelante dándome la confianza y el valor para continuar; te agradezco los bienes que he recibido: la vida, unos padres y seis hermanos maravillosos.

A MIS PADRES: En especial a mi mami *Isabel,* por su apoyo y amor incondicional que son el aliciente que me motiva a continuar, gracias por ser mas que mi madre, por ser mi amiga, y gracias por no perder la fe en mí. Mami hoy cumplo una de las metas en mi vida profesional y quiero compartir contigo este logro que también es tuyo ¨mamina".

A M. en C. CARMEN: Por ser mi amiga y por que siempre estas dispuesta para asesorarme profesionalmente, gracias por tu invaluable cooperación para la realización de esta tesis.

A LOS QUÍMICOS: Ernesto y Gloria Luz por su disponibilidad y tiempo para asesorarme en este proyecto, gracias por sus tan acertadas sugerencias.

I N D I C E

1. RESUMEN…….1
2. INTRODUCCION……..2
3. MARCO TEORICO……..4
   3.1 Antecedentes…….4
   3.2 Drogadicción en México, Aspectos Sociales……7
   3.3 Encuestas Nacionales 2000 sobre drogas de abuso…….....9
   3.4 Regulación Sanitaria de la Farmacodependencia……12
   3.5 Estrategia Analítica en el examen toxicológico.....14
   3.6 Marco-jurídico–legal en el consumo de drogas de abuso……....17
   3.7 Norma Internacional ISO-IEC 17025:2003……20
4. OBJETIVOS……21
5. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN……..22
6. PROPUESTA DE GUIA NORMATIVA……23
   6.1 Capítulo I. Objetivo y campo de aplicación……...24
   6.2 Capitulo II. Marco normativo……...24
   6.3 Capítulo III. Definiciones……25
   6.4 Capítulo IV. Requisitos de gestión……27
   6.5 Capítulo V. Requisitos técnicos……28
      6.5.1 Personal……...28
      6.5.2 Instalaciones y condiciones ambientales……...28
      6.5.3 Equipo de laboratorio……....29
      6.5.4 Aseguramiento de la calidad……29
   6.6 Capítulo VI. Bibliografía……33
   6.7 Capítulo VII. Concordancia con normas……...33

7. CONSIDERACIONES FINALES…….34
8. GLOSARIO……35
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA……39

ANEXO……..45

Principales drogas de abuso…….46

Marihuana……..46

Cocaína……..55

Anfetamina……..63

Opiáceos……..71

Doping……79

1. RESUMEN

En el presente trabajo se hace una propuesta de guía para la determinación en orina de los metabolitos de las principales drogas de abuso con base en la normativa NMX-EC-15189-IMNC2006.[1]. Encaminados a establecer una regulación o normativa a nivel nacional, esta guía contiene los lineamientos mínimos necesarios, a los cuales deben ajustarse los laboratorios clínicos que realizan determinación en orina de metabolitos de drogas de abuso.

El objetivo de la propuesta es unificar criterios para que los resultados emitidos sean reproducibles y confiables, que permitan satisfacer las necesidades de la sociedad en el marco jurídico y de salud.

Actualmente en nuestro país, no existe una guía específica que esté basada en alguna normatividad, que indique los lineamientos a seguir en cuanto al análisis de drogas de abuso en orina.

Considerando la importancia que tiene este tipo de estudios dentro del análisis clínico y teniendo en cuenta que la metodología empleada en la determinación de dichos metabolitos es muy variada. Es importante establecer unificación de criterios desde la etapa pre-examen (pre-analítica), examen (analítica) y post-examen (post-analítica).

Finalmente se pretende que la guía también pueda ser a futuro la base que les permita a los sistemas encargados de la acreditación de los laboratorios clínicos en nuestro país, acreditarse y demostrar su competitividad tanto a nivel nacional como internacional.

2. INTRODUCCIÓN

La drogadicción es un tema que hoy día se comenta de manera común en nuestro entorno social y cultural, ya que año con año se incrementa el número de muertes debido al consumo de alguna droga de abuso por parte de adolescentes y adultos según autopsias realizadas.[4] La drogadicción es considerada como una auténtica epidemia y un grave problema de salud pública, con importantes consecuencias negativas que trascienden en el ámbito de la salud individual, y repercuten en la familia, escuela, trabajo, y en la sociedad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la drogadicción es un estado de intoxicación periódica o crónica producida por el consumo repetido de una droga natural o sintética, caracterizada por:

Deseo dominante para continuar tomando la droga y obtenerla por cualquier medio.

Tendencia a incrementar la dosis.

Dependencia física y generalmente psíquica, con síndrome de abstinencia por retirada de la droga.

Efectos nocivos para el individuo y la sociedad.[5]

Diversos estudios indican que la drogadicción puede deberse a los siguientes factores:

- Satisfacer la curiosidad sobre el efecto de las drogas.
- Adquirir la sensación de pertenecer aun grupo y de ser aceptado por otro.
- Expresar independencia y a veces hostilidad.
- Obtener experiencias placenteras, emocionales, nuevas o peligrosas
- Adquirir un estado superior de conocimiento o de creatividad.
- Conseguir una sensación de bienestar y de tranquilidad.
- Escapar a las situaciones angustiosas de la vida.

- Incrementar la capacidad físico-deportiva y el rendimiento en competencia, (por ejemplo; en el deporte).[6, 7]

En conclusión, no existe una causa única que puede considerarse responsable de la aparición del fenómeno de la drogadicción, ni tampoco la hay para el consumo de drogas por parte de un individuo en particular

Para saber si un individuo está consumiendo drogas de abuso, generalmente se realiza un análisis en orina de las drogas y/o sus metabolitos. Principalmente para aquellas drogas donde se registra un consumo elevado como son*: marihuana, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilendioxianfetamina (MDA); opiáceos y benzodiacepínas* entre otras.

Actualmente algunos laboratorios clínicos realizan análisis de detección de drogas de abuso en orina, sin apegarse aún marco normativo específico que contemple los lineamientos a seguir para este tipo de estudios en particular. De tal forma que los resultados emitidos por estos laboratorios carecen de un sustento normativo, que garantice la confiabilidad de sus resultados. Los cuales pueden ser considerados como un factor determinante para que un individuo pueda ser marginado y/o excluido del ámbito laboral, educativo, deportivo, de prevención y de carácter jurídico.

El apego a regulaciones, normas o especificaciones bajo las cuales deban de trabajar los laboratorios clínicos que realizan análisis de drogas de abuso, es de una importancia incuestionable no solo para proteger la salud y seguridad de los usuarios, sino también, para garantizar la calidad de los productos o servicios que ofrecen. Además de proporcionar una alta confiabilidad en sus resultados y por ende incrementar su competencia técnica.

El presente objetivo de este trabajo fue proponer los lineamientos necesarios que debe contener una guía de regulación normativa para los laboratorios clínicos que realicen exámenes de drogas de abuso y/o sus metabolitos en muestras de orina.

3. MARCO TEORICO

3.1 ANTECEDENTES

El consumo de diversos tipos de drogas ha sido practicado desde la antigüedad por nuestros pueblos y culturas. El término *droga* es amplio y antiguo. Se utilizó en la farmacología clásica para designar a un medicamento en estado bruto, tal y como aparece en la naturaleza. Manteniendo el criterio clínico, en 1969 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo definió como "toda sustancia, terapéutica o no, que introducida en el organismo por cualquier vía (inhalación de vapores o humos, vía oral, vía intramuscular, endovenosa o termal) es capaz de actuar sobre el sistema nervioso central (SNC) hasta el grado de alterar la conducta *del individuo que la consume*". [7]

Actualmente desde el punto de vista médico y científico, se utiliza el vocablo droga para referirse a un gran número de sustancias que cumplen con las siguientes condiciones:

a) Ser sustancias que introducidas en un organismo vivo son capaces de alterar o modificar una o varias funciones psíquicas de éste (carácter psicotropo o psicoactivo).
b) Inducen a las personas que las toman a repetir su autoadministración, por el placer que generan (acción reforzadora positiva).
c) El cese en su consumo puede significar un gran malestar somático y/o psíquico (dependencia psíquica o física).
d) No tienen ninguna indicación médica, y si la tienen pueden utilizarse con fines no terapéuticos.

En 1982 la OMS intentó delimitar cuales serían las sustancias que producían dependencia y declaró como: *droga de abuso* aquella sustancia de uso no médico con efectos psicoactivos (capaces de producir cambios en la percepción, estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento) y susceptible de ser auto administrada.[8]

En México, existe una gran problemática en cuanto al incremento en el índice de consumo de drogas de abuso por parte de sectores numéricamente significativos de la población de nuestro país; es en la actualidad uno de los problemas más difíciles de encarar, comprender y resolver.[9]

El análisis de drogas de abuso realizadas en muestras de orina puede revelar la presencia de ellas en el organismo. Su sensibilidad depende de la sustancia misma, de cuando se tomó y del laboratorio que realizó los análisis. La orina sigue siendo la muestra de elección para la detección de drogas de abuso, debido a las ventajas que proporciona este tipo de muestra como son: la concentración de un tóxico en este fluido puede llegar a ser 100 veces mayor que en la sangre, una muestra de orina mide consumos recientes (dependiendo de la droga), además de que puede obtenerse fácilmente y en cantidades suficientes.
Sin embargo, el procedimiento puede ser un poco incómodo para el examinado, dado que la muestra no puede perderse de vista desde su toma, por lo que la persona es observada en todo momento.[4, 9]

Entre las sustancias de las que comúnmente se abusa se encuentran (ver apartado final de anexo):

- Los **opiáceos y narcóticos** son calmantes muy poderosos que causan somnolencia (sedación) y sensaciones de euforia. Entre ellos se encuentran: la morfina, **heroína,** el opio, y la codeína. Generalmente estos narcóticos están presentes en orina de entre 12 y 36 horas después del último consumo, dependiendo de la cantidad usada y la frecuencia. [5,7]
- Los estimulantes del sistema nervioso central **(SNC**) abarcan **anfetaminas**, la **cocaína**, la dextroanfetamina, la metanfetamina). Los estimulantes de uso más difundido son la cafeína y la nicotina. Estas drogas tienen un efecto estimulante y las personas pueden empezar a necesitar cantidades mayores

de ellas para sentir el mismo efecto (tolerancia). Por ejemplo la cocaína se puede detectar en la orina en cualquier momento entre 1 y 12 días, también dependiendo de la frecuencia del uso.[7]

- Los depresores del sistema nervioso central **(SNC)** abarcan los barbitúricos (amobarbital, pentobarbital, secobarbital), la benzodiazepina (Valium); estas sustancias producen un efecto sedante, calmante y de reducción de la ansiedad y pueden llevar a la dependencia. El valium por ejemplo, se detectan hasta 7 días después del último consumo, y según que tan rápido se elimina del organismo (periodo de semidesintegración). [4]
- Los alucinógenos abarcan el LSD, la mezcalina, el psilocibina "setas u hongos" y la fenciclidina (PCP o "polvo de ángel"). Pueden hacer que las personas vean cosas que no están allí (alucinaciones) y pueden llevar a dependencia psicológica. La mayoría de los alucinógenos también se pueden detectar en la orina hasta 7 días después del último consumo.[4]
- El tetrahidrocannabinol (THC) es el ingrediente activo que se encuentra en la marihuana (Cannabis) y el hachis. Aunque se utiliza por sus propiedades relajantes, las drogas derivadas del THC también pueden desencadenar paranoia y ansiedad. El Cannabis se puede detectar en orina hasta los 28 días en el caso de los consumidores regulares.[4,7]
- En el deporte, el Comité Olímpico Internacional (COI) reporta como sustancias prohibidas y de mayor consumo a los:
    1. Estimulantes (cocaína, anfetaminas)
    2. Analgésicos narcóticos
    3. Anestésicos locales
    4. Alcohol
    5. Cannabis y sus derivados
    6. Bloqueadores β-- adrenérgicos
    7. Anabolizantes: Esteroides anabolizantes Androgénicos; Otras sustancias con actividad anabolizante
    8. Hormonas peptídicas y glicoproteína análoga
    9. Corticoesteroides. [8,10]

3.2 DROGADICCIÓN EN MEXICO: ASPECTOS SOCIALES

La drogadicción causa problemas físicos, psicológicos, sociales y financieros, y se define como: la imperiosa necesidad que una persona tiene por consumir bebidas con contenido alcohólico u otra clase de drogas (marihuana, cocaína, inhalantes, tranquilizantes, alucinógenos, etc.). Esta necesidad no desaparece a pesar de que la persona consumidora o usuaria sufra las consecuencias negativas producidas al momento de consumirlas o después de dejar de usarlas. Se trata más de una necesidad psicológica que física.[4, 11]

En nuestro país es un problema que va en aumento cada día, involucrando a ciertos sectores más vulnerables de la población como son los menores de edad, los adolescentes y cada día a más mujeres de las que uno puede imaginarse. Los adolescentes y niños las consumen para sentirse bien, por creerse incomprendidos y por que encuentran en los efectos de las mismas la evasión o escape de la realidad debido, ya sea por el abandono familiar o por el olvido de su *modus vivendi*.[13]

Se ha observado que existen ciertos factores psico-sociales que se manifiestan en la drogodependencia: factores individuales (evolutivo y de personalidad), microsociales (la familia, la educación), y macrosociales (ambientales: la disponibilidad y accesibilidad a las drogas). Por ejemplo: en la familia; el problema central parece ser la destrucción familiar, derivado generalmente de conflictos de la relación conyugal (ya sea por el abandono del padre o por su irresponsabilidad), que además repercute en las áreas (escolar, laboral, y social). [8]

El desempleo y subempleo son otras de las causas importantes. La carencia de vivienda, la miseria y la falta de afecto también desempeñan un papel importante en el desarrollo del problema. Aunque desde hace mucho tiempo dejó de ser un problema callejero, de marginación y de pobreza; y esto ocurrió cuando las drogas fueron el mejor negocio para algunos y la peor desgracia para otros.[11]

De acuerdo con autores, de 10 a 15 de cada 100 personas tienen problemas con su manera de beber o debido a su consumo de drogas ilegales (sustancia cuya producción y consumo se encuentran penalizados y no son socialmente permitidos, por lo que se asocian a redes subterráneas de comercialización que son objeto de persecuciones policiales)[5] o de las de prescripción médica obtenida por algún método inadecuado.
Además de esos 10 a 15 de cada 100 personas, están comprendidos en el rango de los 14 a los 60 años de edad, es decir, las edades más productivas en la vida de cualquier persona.[15]

Las drogas desde un punto de vista social, son *sustancias prohibidas, nocivas para la salud* de las cuales se abusan y que de alguna forma traen un perjuicio individual y social. Sin embargo, la sociedad ha permitido el uso de algunas sustancias, como el alcohol y el tabaco, con un respaldo legal para su producción, consumo y venta. Pero por otra parte, existen sustancias que la sociedad ha proscrito del uso cotidiano, incluso con una legislación donde se prohíbe y castiga la producción, la venta y el consumo de estos productos como son: cocaína, marihuana, medicamentos del tipo psicotrópicos como anfetaminas y las benzodiacepinas, entre otras.[16,17]

En el ámbito deportivo, el abuso y consumo de drogas se ha incrementado de manera considerable, y es principalmente debido a factores “sociales”; la sociedad por ejemplo ejerce presión sobre el atleta, exigiéndole una superación continua de su rendimiento deportivo para así poder alcanzar y permanecer en un estatus social.[6]

3.3 ENCUESTAS NACIONALES AÑO 2000, SOBRE EL USO Y ABUSO DE LAS DROGAS ILEGALES EN MÉXICO.

Esta son las estadísticas recolectadas en el año 2000. El consumo del 10 por ciento de drogas ilegales (cocaína, marihuana, heroína, éxtasis, crack, cristal) producidas o transportadas en México, deja casi mil muertes al año por sobredosis y 600 mil personas, entre doce y 60 años –de los niños adictos menores de diez años se carece de datos.- Además por lo menos 2.5 millones de mexicanos han consumido algún psicotrópico. A cambio los narcotraficantes obtienen 4 mil millones de dólares anuales con la comercialización callejera de esas sustancias. Con una tendencia de hacer a la población fármaco-dependiente por "la globalización de las drogas", las autoridades de los tres niveles de gobierno han sido rebasadas desde hace dos décadas, a pesar de sus programas, encuestas e investigaciones sobre el problema considerado de salud pública, ya que, por ejemplo, el consumo de cocaína aumentó 300 por ciento, en las últimas tres décadas y se prevé un "brote epidémico" de uso heroína en la zona nor-occidental del país, y aparición en otras regiones, cuya sustancia se utilizaba solamente en la frontera-norte. Mientras investigadores preocupados por la población infantil, recomiendan a la Procuraduría General de la República (PGR) "limitar la producción" y vigilar las escuelas primarias, secundarias y medias superior para prevenir a la población estudiantil, las autoridades de salud admiten que el consumo de éxtasis y crack (drogas altamente tóxicas) dañan al sistema nervioso central y las metanfetaminas han empezado a tener un impacto de consumo notable en niños y jóvenes. La Secretaría de Salud (en el área de adicciones y salud mental), reconoce que aproximadamente de 150 a 600 personas mueren anualmente por sobredosis de drogas ilegales en México, y admitió desconocer fallecimientos por enfermedades asociadas al consumo de sustancias ilegales.[18]

La Coordinación General de Planeación Estratégica de la Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño de la Secretaría de Salud, en su apartado de “mortalidad”, reporta 337 defunciones por “trastornos mentales y del comportamiento debido al uso de otras sustancias psicoactivas” en 1999.
Especialistas del Instituto Nacional de Psiquiatría admitieron que se desconoce el número de personas muertas por sobredosis o consumo de estupefacientes ilegales, o enfermedades asociadas, por lo que recomendaron un estudio al respecto. Reconocieron también que el abandono de los adictos a los psicotrópicos, se debe en gran medida a que se carece de recursos materiales y humanos para su atención. El consumo de inhalantes y marihuana en niños menores de diez años se registró desde hace 30 años en las familias mexicanas. En 1994, la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud admitió que el uso de drogas entre los adolescentes y los adultos jóvenes se incrementó en los últimos 25 años. Por este motivo, se “hacen esfuerzos para identificar los factores asociados con el inicio de las adicciones en esos grupos” .[17, 18]

De las estadísticas adictivas recogidas en el año 2000 se obtiene la siguiente información:

- En promedio, cada usuario consume 1.3 drogas distintas.
- El porcentaje de mexicanos que consume drogas en ciudades es de 5.6% (2, 945,399 usuarios), y en zonas rurales es de 3.3% (563,242).
- La marihuana es la droga de mayor demanda; hay 2.8 personas que reportan haberla usado (4.7%), por cada uno que ha probado cocaína (cuadro 1).
- Las drogas de uso médico, fuera de prescripción, ocupan el tercer lugar de consumo: casi 850,000 personas recurren a ellas.
- Dentro del grupo de fármacos sobresalen, por orden de consumo, tranquilizantes, anfetaminas y opioides.
- El consumo de estimulantes tipo anfetamina, como la “tacha” o “pinga” ha cobrado importancia. Hay más de 55,000 usuarios.

- Aproximadamente 62,300 individuos consumen heroína, sobre todo hombres (seis por cada mujer) en zonas urbanas.
- Los solventes e inhalables ocupan el último lugar de consumo.
- El consumo de drogas comienza entre los 19 y 24 años de edad, aunque ocurre antes en hombres (19) que en mujeres (23).
- La edad de inicio, según el tipo de drogas, es de 17 años en el caso de solventes e inhalables; de 18 para la marihuana, 22 para la cocaína y 28 para drogas de uso médico.
- Los amigos son la principal fuente de obtención de drogas (56%), aunque 30% de los usuarios las consiguen en la calle.
- En cuanto al género, los varones prefieren en primer lugar a la marihuana y después a la cocaína. [18]

Cuadro 1

Consumo por tipo de drogas

Tipo de drogas	Alguna vez %	Último año %	Último mes %
Marihuana	4.70	1.03	0.70
Cocaína	1.45	0.45	0.21
Inhables	0.8	0.15	0.09
Alucinógenos	0.38	0.03	----
heroína	0.09	0.02	----
Cualquier droga ilegal	5.27	1.23	0.83

Fuente. Encuesta Nacional de Adicciones, SSA, 1998-2000

3.4 REGULACIÓN SANITARIA EN LA FARMACODEPENDENCIA

La regulación sanitaria *es el conjunto de acciones preventivas* que lleva a cabo el Gobierno a través de la Secretaría de Salud, *para normar y controlar las condiciones sanitarias del hábitat humano, de establecimientos, actividades, productos, vehículos y personas que pueden representar daño o riesgo a la salud de la población general, así como fomentar el cuidado de la salud a través de prácticas de repercusión personal y colectiva.*[14, 15]

En materia de farmacodependencia, el uso de sustancias prohibidas es potencialmente peligroso para *la salud de los individuos* que las consumen, ocasionándoles daños como:

- La exposición del organismo al riesgo de llegar a sobrepasar fatalmente sus límites fisiológicos
- Trastorna la coordinación normal de las funciones orgánicas y psíquicas
- Conduce al uso prolongado de medicamentos, incluso en dosis superiores a las normales, para beneficiarse de su eficacia
- Ocasiona progresiva dependencia y hábito al uso de drogas, cuyas dosis van aumentándose para mantener efectos que a veces, son ilusorios
- Incita a utilizar nuevas sustancias cuya toxicidad a largo plazo no siempre se conoce y que pueden causar un deterioro tal vez irreversible. [15]

Por tal motivo la Secretaría de Salud y el Consejo de Salubridad General, en el ámbito de sus respectivas competencias, se coordinan para la ejecución de *los programas contra las adicciones (programa contra la farmacodependencia, Art, 191 LGS)*; y la creación del Consejo Nacional contra las Adicciones (CONADIC), (Artículo 184 Bis de la LGS). [22]

El programa contra las adicciones ocupa un lugar prioritario en el *sector salud*, el cual necesita ser reforzado ante la creciente amenaza que representan las adicciones principalmente en grupos más vulnerables como son la juventud y la niñez.[15]

El programa contra las adicciones pretende cubrir entre otras las siguientes acciones:

1. Reducir los índices de uso y abuso de sustancias que causan adicción.
2. Detectar y brindar atención oportuna a los adictos, así como el de abatir los problemas de salud pública relacionadas para el consumo.
3. Promover la participación de los sectores público y privado en la realización de campañas educativas permanentes para la prevención de las adicciones.
4. Promover a través de los medios masivos de comunicación, mensajes para la prevención de las adicciones en el país.
5. Mejorar la infraestructura, tratamiento, rehabilitación y reinserción social de los farmacodependientes y promover la calidad y calidez en su atención.
6. Fomentar en la población la cultura del autocuidado de la salud.
7. Mantener constante la vigilancia del fenómeno de farmacodependencia, para promover su prevención oportuna.
8. Fortalecer el marco normativo y promover su cumplimiento para el control de las adicciones etc..[15,17]

Lo esencial es abordar el problema de las adicciones con una función más profunda, la farmacodependencia es sólo la parte visible del *iceberg*; la lucha contra ella debe integrarse dentro de los planes nacionales de desarrollo, como parte de la política cultural, económicas y social, y de la política de salud en general, en vez de tratar de resolver aisladamente, guiándose por un enfoque represivo. [17]

3.5 ESTRATEGIA ANALÍTICA EN EL EXAMEN TOXICOLÓGICO DE DROGAS DE ABUSO.

Como estrategia analítica para detectar el consumo de drogas se sigue determinada metodología que consiste básicamente en tres fases:

a) Fase 1: Pre-examen (pre-analítica), se refiere a la recolección de muestra, su embalaje, almacenamiento y envió al laboratorio.
b) Fase 2: Examen (analítica), se refiere al examen propiamente dicho, el cual se realiza en dos etapas: la primera de discernimiento y la segunda de confirmación y
c) Fase 3: Post-examen (post-analítica), la cual tiene que ver con la interpretación correcta y la entrega de resultados en tiempo y forma a quien lo solicitó.

Cumplir con esta estrategia analítica, permitirá evitar posibles conflictos *médico-legales* relacionados con la actuación profesional sanitaria en este tipo de análisis toxicológico, para los diferentes ámbitos: *civil, penal, y deportivo* en los cuales es requerido el análisis de drogas de abuso.[8, 9]

Una investigación a fin de considerar una posible exposición y consumo de drogas *mediante pruebas analíticas,* resulta de gran importancia en el área *médico- legal.* En el cual comúnmente este tipo de análisis es solicitado con fines:

***Diagnóstico-terapéutico*:**

Es el caso más habitual en los laboratorios clínicos-asistenciales. La solicitud del análisis de los metabolitos de drogas de abuso en orina o sangre, puede venir determinados para:

- Evaluar y/o establecer el diagnóstico correcto de una posible intoxicación en la urgencia hospitalaria

- Determinar junto con otros datos clínicos y exploratorios el grado de intoxicación, antes de tomar dediciones terapéuticas (por ejemplo: intervenciones quirúrgicas, interferencias medicamentosas, etc.)

- Realizar el seguimiento de pacientes drogodependientes, a fin de constatar su abstinencia, en virtud de programas de rehabilitación (por ejemplo, los denominados “contratos terapéuticos”)

- Considerar que los datos analíticos u otras consideraciones clínicas, incluidas en la historia clínica del paciente, puedan ser requeridos por la justicia, ante situaciones concretas como la investigación de un delito.[8,9]

Investigación forense:

- En el ámbito de la toxicología analítica-forense, permite la elaboración de informes periciales por parte del laboratorio (complementarios a los estudios de necropsia), que permitan conocer las causas inmediatas y fundamentales de una muerte sospechosa de violencia o criminalidad.

- También el informe analítico puede ser requerido para el esclarecimiento de unos hechos de carácter ilícito que están siendo investigados por el juez, y por ello el informe toxicológico puede formar parte esencial de las diligencias que se estén desarrollando.[8]

Ámbito Laboral:

En este sentido podemos encontrarnos con la investigación de drogas de abuso en:

- Reconocimientos laborales previos al ingreso a la empresa, así como para posibles promociones de ascenso laboral.

- Evaluaciones laborales periódicas en razón de la existencia de un riesgo laboral posible, no sólo para el trabajador, sus compañeros o incluso de terceras personas (por ejemplo, trabajadores del transporte público).

- Accidentes de trabajo, a fin de evaluar una posible relación de causalidad con el consumo de drogas.

- Prevención de riesgos laborales, o establecimientos de políticas en el medio laboral.[8]

Ámbito deportivo:

En este ámbito en particular se solicitan análisis de drogas de abuso, como parte del control antidopaje. El doping (ver anexo final) es una práctica ilegal que está ganando terreno en el deporte; el análisis de drogas de abuso (antidoping), es sólo una de los muchos exámenes que se le aplican a un atleta, el antidoping se realiza para saber si un deportista consumió antes de una competencia una serie determinada de sustancias consideradas como prohibidas en el ámbito ético-deportivo por la Agencia Mundial Antidopaje (WADA).[21]

Nota: En los diferentes tipos de investigación para los que se requiera un análisis de drogas de abuso y/o sus metabolitos en orina es de suma importancia que se aplique una apropiada “cadena de custodia” salvaguardada de la confidencialidad.

3.6 MARCO JURÍDICO-LEGAL EN EL CONSUMO DE DROGAS DE ABUSO

Se hace necesario conocer aquellas acciones fundamentales de tipo jurídico-legal que se ven involucrados en cuestiones relativas al consumo de drogas.
Las leyes en vigor se fundan en el carácter ilícito del uso, posesión o adquisición de drogas. La atención se centra en el individuo como principal responsable, y en la droga como agente corruptor. Así el drogadicto no es más que un delincuente, una persona inmoral y como tal se le debe tratar.

Las drogas se denominan o tipifican en el Código Penal con la siguiente denominación: habla de toxicomanías y habla fundamentalmente de drogas tóxica, sustancias estupefacientes o sustancias psicotrópicas.[16]

El Código Penal Federal ha contemplado desde siempre un capítulo dedicado a los *Delitos contra la Salud (título séptimo: Artículos 193 y 199).*
Para los efectos de este capítulo, son punibles las conductas que se relacionan con los estupefacientes, psicotrópicos y demás sustancias previstos en los artículos 237, 245, fracciones I, II, y III y 248 de la ***Ley General de Salud****,* que constituyen un problema grave para la salud pública.[46, 56]

Drogas que jurídicamente están comprendidas en los códigos penales como punibles:

- Estupefacientes Art. 235 Ley General de Salud (LGS)

- Opio y sus derivados
- Cocaína y sus derivados

Medicamentos que mitigan o suprimen el dolor produciendo adormecimiento general o local.

- Psicotrópicos Art. 244 (LGS)

- Psicolépticos o **Tranquilizantes:** Benzodiacepinas
- Psicoanalépticos o **Estimulantes:** Anfetaminas y Metanfetaminas
- Psicodislépticos o **Alucinógenos:** LSD, Mezcalina, Psilocibina, y Marihuana.

- Los Inhalantes: drogas de la pobreza, que si bien no están consideradas dentro de las sustancias punibles, son las que a nivel latinoamericano representan el mayor problema social, por la cantidad de adictos y los grupos de edad a los que afectan.[22]

La ***Ley General de Salud*** por su parte, contiene las disposiciones generales de regulación asegurando su integración en el marco jurídico de México, pues incluye:

El derecho a la protección de la salud.
La clasificación de los medicamentos estupefacientes y sustancias psicotrópicas.
El control de su producción y manufactura.
El control de la disponibilidad, la prescripción y la venta.
El control de la publicidad.
Las drogas y el ámbito laboral.
La obligatoriedad de la educación sobre la materia.
La regulación de la prestación de los servicios.
Las sanciones y multas.

En esta Ley se establece que el Consejo Nacional contra las Adicciones (CONADIC) es la unidad federal responsable de elaborar y evaluar el los Programas Nacionales contra la Farmacodependencia, contra el Alcoholismo y el Abuso de Bebidas Alcohólicas, y el Tabaquismo, "a través de los cuales promueve, fomenta y apoya las acciones de los sectores público, social y privado dirigido a la prevención y atención integral de las adicciones y problemas de salud pública asociados". A partir de su creación, el CONADIC comienza a establecer acuerdos de coordinación con las entidades federativas y se inicia el establecimiento de los Consejos Estatales y Comités Municipales contra las Adicciones (CECA y COMCA).

3.7 NORMA ISO/EC 17025:2003

La norma internacional ISO/EC 17025 fue publicada en 1999, y es el resultado de la experiencia de la implementación de la guía internacional ISO/IEC 25 y la norma europea EN 45001. Esta norma fue revisada tras la publicación de la norma ISO 9001:2000 (ISO 9000). La norma ISO/EC-17025 es un estándar que establece los requerimientos para la competencia de laboratorios de ensayo y/o calibración. Estos requerimientos cubren tanto requisitos de gestión como requisitos técnicos, siendo su *objetivo principal asegurar la calidad de los resultados emitidos.* La confianza en la competencia de los laboratorios es requerida con frecuencia por empresas cuando éstas necesitan ensayar nuevos productos, o para asegurarse que sus productos terminados se encuentren aptos para la comercialización, así mismo es usada por entes reguladores de gobierno y comerciales que requieren aseguramiento acerca de artículos nacionales o importados antes de que puedan ser colocados en el mercado, o para asegurar la calidad y confiabilidad de una *prueba y análisis* referente a riesgos ambientales, *de salud* o de seguridad.

La nueva edición de la norma emitida en mayo del 2005 incorpora nuevos requisitos para asegurar su compatibilidad con la norma ISO 9001:2000, los cuales están orientados principalmente a las responsabilidades de la alta dirección, la comunicación interna, la satisfacción del cliente y la mejora continua del sistema de gestión de la calidad. La norma ISO/EC 17025 contiene todos los requisitos que los laboratorios de ensayo y/o calibración tienen que cumplir si es que desean demostrar que operan:

- Un sistema de gestión,
- Que son técnicamente competentes y,
- Que son capaces de generar resultados técnicamente válidos.

Es por este motivo que el laboratorio no se “certifica” (la norma 1S0 9001, o ISO 14001, son las encargadas de afirmar que el sistema de gestión de la organización se cumpla), sino que se” acredita”, ya que además de cumplir con el sistema de gestión se debe demostrar ser técnicamente competente y que los resultados emitidos sean técnicamente válidos.[59]

4. OBJETIVOS

Objetivo General

- Proponer los lineamientos mínimos necesarios para la creación de una guía de regulación normativa, bajo la cual operen los laboratorios clínicos que realizan análisis de drogas de abuso en orina.

Objetivos particulares

- Investigar las principales drogas de abuso y/o sus metabolitos.

- Investigar si existe normas vigentes para el funcionamiento de los laboratorios clínicos que realizan examen de drogas de abuso.

- Consultar las Normas Ofíciales Mexicanas ya existentes y establecer su carencia en cuanto a su aplicación en los laboratorios clínicos que realizan examen toxicológico

- Consultar y analizar normas internacionales.

- Recopilar la información para establecer los lineamientos mínimos necesarios para la creación de una regulación normativa para los laboratorios clínicos que realicen la detección de drogas de abuso.

- Establecer el tipo de perfil profesional del personal, que labora en el área para el análisis de drogas de abuso en orina.

5. PROBLEMA DE INVESTIGACION

El fenómeno de las adicciones se ha convertido en un problema de carácter social, se comporta ya como el eje de las economías de los países productores y consumidores; se vincula de manera clandestina con la política; corrompe a instituciones y a funcionarios públicos; favorece la escala de violencia y delincuencia; desarticula la cohesión social y destruye los lazos familiares.[4]
Un indicador más de su efecto negativo en la sociedad, es su emergencia como un problema de salud pública que no respeta edad, sexo, nivel de ingreso, procedencia geográfica, nivel educativo ni condición social.[5]

En el ámbito educativo existen escuelas que se limitan a transmitir, sin enjuiciar ni criticar los valores y sistemas sociales. Es a través de este mecanismo por el que se ha criticado a la escuela como posible potenciadora del consumo de drogas en general y, sobre todo de drogas ilegales. Tomar una *actitud neutra* ante este problema o quedarse simplemente al margen, es volverse cómplice del abuso de drogas.[7]

En el área laboral ya es muy común que las empresas consideren como un requisito en su contrato laboral la solicitud de un análisis de drogas de abuso con el propósito de saber que el personal a contratar se encuentre sano y en las mejores condiciones para desempeñar cualquier actividad que se le encomiende. Por lo tanto es importante que exista una reglamentación para los laboratorios clínicos que realizan la determinación de metabolitos de drogas de abuso en orina, por todas las implicaciones antes mencionadas.[8]

6. PROYECTO DE GUÍA NORMATIVA PARA EL ANÁLISIS EN ORINA DE LOS METABOLITOS DE DROGAS DE ABUSO, CON BASE A LA NMX-EC-15189-IMNC-2006.

Considerando la amplia gama de métodos y técnicas usadas para el análisis de las drogas de abuso con fines civiles, penales o deportivos que conllevan a la obtención de resultados posiblemente diferentes, aún tratándose de la misma muestra, y al vacío regulatorio existente en esta materia, se hace la siguiente propuesta de guía normativa para este tipo de exámenes en particular.

Esta propuesta de guía está basada en la *NMX-EC-15189-IMNC-2006, Laboratorios clínicos- Requisitos particulares para la calidad y la competencia,* y a su equivalente *norma internacional ISO-15189:2003, Medical laboratories-Particular requirements for quality and competence.* La cual utiliza el lenguaje común usado en el ámbito médico, y enfatiza la importancia de las fases: pre-examen, examen, y post-examen, Incluyendo además aspectos de ética y confidencialidad de los sistemas de información de los resultados de laboratorio, así como de bioseguridad; además de la revisión y consulta de la Norma Oficial Mexicana *NOM-166-SSA1-1997, Para la Organización y Funcionamiento de los Laboratorios clínicos, NOM-028-SSA2-1999 Para la prevención, tratamiento y control de las adiciones, y de la NOM-087-ECOL-2002, Que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos.*

La finalidad de la información recopilada, permite proporcionar los lineamientos de tipo normativo mínimos necesarios que deben ser considerados por los laboratorios clínicos que realizan análisis de drogas de abuso y/o sus metabolitos en muestras de orina.

A continuación se describe la guía para la regulación normativa:

Introducción

La presente guía considera como organismos normativos y regulatorios a la Ley General de Salud; Ley General de Metrología y Normalización, y especialmente considera las siguientes normas:

- NMX-EC-15189-IMNC-2006
- ISO 15189:2003
- NOM-166-SSA1-1997
- NOM-028-SSA2-1999
- NOM-087-ECOL-2002

6.1 Capitulo I. Objetivo y campo de aplicación

Que se cumplan los requisitos de organización, funcionamiento, calidad y competencia. Para el caso en particular del análisis de drogas de abuso en orina, se pretende el cumplimiento de los lineamientos normativos que se exponen en esta guía.

6.2 Capitulo II. Marco normativo

Para la correcta aplicación de esta guía, es necesario consultar:

- NOM-166-SSA1-1997 para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.
- NMX-EC-15189-2006 Laboratorios clínicos -Requisitos particulares para la calidad y la competencia.

- ISO 15189:2003, Medical laboratories- Particular requirements for quality and competence.
- ISO/EC 17025:1999, Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración.
- NOM-028-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de las adiciones.
- NOM-087-ECOL-2002, Que establece .los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos

6.3 Capitulo III. Definiciones

Para los propósitos de ésta guía se consideran las siguientes definiciones aplicadas a los laboratorios clínicos que realizan exámenes toxicológicos de drogas de abuso y/o sus metabolitos en orina.

- **Alícuota:** Es una muestra representativa del total del espécimen de prueba.
- **Adulterante**: Es una sustancia contenida en la muestra de orina, la cual no es un constituyente normal o que esta contenida en forma endógena a concentraciones que no son fisiológicamente normales.
- **Calibrador:** Es una solución de concentración conocida usada para calibrar un procedimiento de medición o comparar su respuesta con la respuesta de prueba de una muestra. La concentración del analito de interés es conocido dentro de los límites establecidos durante su preparación. Los calibradores pueden ser utilizados para establecer una curva de calibración.
- **Cadena de custodia:** Proceso utilizado para documentar el traslado y almacenamiento de un espécimen, desde su recolección hasta su destino final.

- **Formato de cadena de custodia del laboratorio:** La forma o formas usadas por el laboratorio de prueba para documentar el traslado y seguridad del espécimen y de todas las alícuotas del espécimen durante las pruebas o almacenamiento en el laboratorio. Puede incluir el nombre y cargo de todos los individuos que tuvieron contacto directo con los especimenes, así como la fecha y propósito de acceso.
- **Analista o colector:** Una persona que instruye y asiste a un individuo en un sitio de colección, el cual realiza un examen inicial del espécimen de orina proporcionada por el individuo.
- **Donador:** Individuo del cual se recolecta un espécimen de orina.
- **Prueba inicial de drogas (también conocida como prueba de screening):** Es una prueba de inmunoensayo para eliminar especimenes de orina "negativos" e identificar los presuntamente positivos que requieren confirmación o pruebas posteriores.
- **Prueba de confirmación de drogas:** Es un segundo procedimiento para identificar la presencia de una droga o metabolito específico la cual es independiente de la prueba inicial; la prueba confirmativa usa una técnica y un principio químico, actualmente la Cromatografía de gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC/MS), es el único método utilizado para confirmación de cocaína, marihuana, opiáceos, anfetaminas, y fenciclidina).
- **Control:** Es un material comercial parecido a la muestra de los pacientes, para inferir la fiabilidad de los resultados.
- **Prueba de validación inicial:** Se refiere a la primera prueba usada para determinar si en espécimen de orina está adulterado, diluido, o sustituido.
- **Resultado invalidado**: Se refiere al resultado reportado por el laboratorio para un espécimen de orina que contiene una sustancia adulterante indefinida, tiene una característica física anormal, o tiene una sustancia endógena, a una concentración anormal.

- **Limite de detección**: La concentración más baja a la cual se encuentra un analito y este puede ser demostrado bajo condiciones definidas.
- **Límite de cuantificación**: La mínima concentración a la cual un analito puede ser demostrado y cuantificado.

- **Muestra de control de calidad:** Una muestra usada para evaluar si o no el procedimiento analítico está operando dentro de los límites de tolerancia definidos.
- **Muestra:** Una porción representativa de un espécimen de orina o un control comercial usada como testigo.
- **Espécimen:** La porción de la orina que es colectada de un donador.
- **Espécimen no-negativo:** Un espécimen de orina que es reportado como adulterado, sustituido, positivo (para una droga o metabolito en análisis presuntivo) o inválido.
- **Espécimen sustituido o diluido:** Un espécimen de orina con valores de creatinina y gravedad específica, que están muy por debajo de los valores esperados para la orina humana normal.
- **Estándar**: Un material de referencia de pureza conocida o una solución con una concentración conocida.

6.4 Capítulo IV Requisitos de gestión.

Véase los puntos 4.1 – 4.15.4 de la NMX-EC-15189-IMNC-2006

6.5 Capítulo V Requisitos técnicos

6.5.1 Personal

- El responsable del área del análisis de drogas de abuso en orina, deberá tener grado de licenciatura (con título y cédula profesional) o posgrado en las carreras de QFB, QFI o profesionales cuya carrera se encuentre relacionada con la toxicología.
- Deberá contar al menos con un año de experiencia en el área del análisis de drogas de abuso y con al menos 5 años de experiencia laboral continua de la carrera.
- Para evaluar su desarrollo profesional y actualización deberá asistir a congresos, cursos; además de contar al menos con un diplomado en el área de toxicología y/o criminalística.
- El personal analista deberá tener la carrera técnica de laboratorista clínico (titulado) o ser pasante de las carreras antes mencionadas.
- Contar al menos con un año de experiencia en el área del análisis clínico y con al menos 6 meses en el área de análisis de drogas de abuso en orina.
- Deberá firmar una carta-compromiso de ética y confidencialidad.
- Se evaluará su competencia técnica cada seis meses mediante: examen teórico-práctico.

6.5.2 Instalaciones y condiciones ambientales

Véase los puntos 5.2.1 – 5.2.10 de la NMX-EC-15189-IMNC-2006

6.5.3 Equipo de laboratorio

- El laboratorio que realiza análisis de drogas de abuso en orina deberá contar: con equipo y material para las pruebas preliminares (inmunoensayo) y para análisis confirmatorio, equipo con sistema acoplado cromatógrafo de gases/espectrómetro de masas CG/EM con certificado de validación.

6.5.4 Aseguramiento de la calidad

Procedimientos pre-examen (pre-analíticos)

- Para la toma de muestra, el analista le solicitará al usuario su identificación oficial con fotografía, con el propósito de verificar la identidad del mismo. Si el análisis de drogas de abuso en orina es solicitado por el médico, este presentará el formato de solicitud firmado por él y con la firma y huella digital del usuario.
- La recopilación de información del usuario debe ser concisa, breve y avalada por el propio usuario. Cuando sea posible, se dispondrá del conocimiento informado del usuario.
- Para el examen de drogas de abuso, se requerirá que la toma de muestra sea vigilada directamente y que la muestra de orina no se pierda de vista (con la finalidad de salvaguardar "cadena de custodia".)
- Los datos de filiación del usuario no se anotarán en los recipientes de toma de muestra, se sugiere manejar código de barras, números o letras, tal vez de diferente color para que el sistema de identificación de la muestra sea confidencial.

- La muestra de orina debe ser recolectada en recipientes de plástico de fácil manipulación, con cierre de seguridad y rotulados para su identificación, asegurando la integridad y autenticidad de la muestra, exenta de posibles manipulaciones.
- La muestra de orina se dividirá en dos alícuotas, A y B, almacenando la muestra B para posibles contra-análisis que pudieran ser solicitados por el usuario. El análisis de la muestra de orina debe ser realizado de inmediato, de no ser así, se requiere que no sobre pase las primeras 24 horas desde su recolección hasta su análisis.
- Si la muestra A no se analiza de inmediato, deberá ser refrigerada a una temperatura de 4°C, si es por periodos prolongados (por más de un año) se hará a -20°C., además de que deberá estar disponible si es necesaria alguna reconfirmación.
- El periodo total de almacenamiento de la muestra B será por un periodo mínimo de 2 años (a no ser por alguna otra instrucción que se hará por escrito).

Nota: Por ejemplo: en el análisis antidoping (ético-deportivo), la muestra de orina se almacena por un periodo de 5 años en las orinotecas.

Reconfirmación de la muestra:

- Debido a que algunas drogas, o metabolitos de drogas pueden deteriorarse durante su almacenamiento, la reconfirmación de una muestra de orina en el análisis de drogas de abuso y/o sus metabolitos: Se realizará en una alícuota de muestra del recipiente B. La reconfirmación no estará sujeta al límite de corte requerido y sólo será suficiente, confirmar la presencia de la droga y/o sus metabolitos.

Nota: Para el caso en particular de un análisis de drogas de abuso en orina, será necesario tener en consideración el documento relativo a la detección de drogas de abuso en orina (propuesto en el proyecto Drug of Abuse Testing, por expertos en toxicología de la Unión Europea en el año de 1996).[8]

Procedimientos de examen (analítica)

- Como habitualmente el control de drogas incluye la realización de ciertas técnicas, es importante que los laboratorios clínicos que realicen análisis de drogas de abuso, utilicen pruebas preliminares por (inmunoensayos).

Nota: En caso de efectuar las pruebas preliminares en forma instrumental, se requerirá que estas estén validadas.

- Sí bien, para la identificación de sustancias específicas se deben utilizar métodos que confirmen los análisis preliminares no negativos estos procedimientos de confirmación deben ser a través del análisis por Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (CG/MS).
- Para que una muestra de orina sea considerada como positiva para una determinada droga y/o sus metabolitos, el resultado cuantitativo obtenido debe estar por encima de las concentraciones de corte, cuyos valores son específicos para cada droga en particular.

Nota: Como las concentración de corte que un laboratorio decide usar están influidas por: la sensibilidad analítica del método, y el límite de detección del instrumento, se sugiere que los valores sean tomados del documento que elaboró el grupo de expertos europeos en la Drug of Abuse Testing. [8]

Reactivos

Los laboratorios que realicen análisis de drogas de abuso, deben de disponer de materiales de referencia, como son estándares o patrones primarios y estándares primarios deuterados.

Control de calidad

El aseguramiento de la calidad se hará a través de la evaluación a nivel interlaboratorios.

Nota: Para el análisis en orina de drogas de abuso, nuestro país no cuenta con un programa externo de control de la calidad

Procedimientos post-examen (post-analíticos).

- Los resultados de los análisis de drogas de abuso en orina son confidenciales y deberán ser informados de manera escrita solamente a la parte solicitante.
- La entrega de resultados será abalada con un acuse de recibo, mismo que firmará el usuario o médico solicitante y que además será archivado en el expediente clínico del usuario.
- En casos específicos en donde los resultados son positivos y que además tengan alguna implicación directa con la comisión de un delito, estos resultados se informaran de manera escrita e inmediata a las autoridades competentes.

Nota: Los resultados que incluyan graves implicaciones no deberán ser comunicados directamente al usuario sin el adecuado asesoramiento.

6.6 Capítulo VI Bibliografía.

- Norma Mexicana NMX-EC-15189-IMNC-2006 Laboratorios clínicos-Requisitos particulares para la calidad y la competencia". Instituto Mexicano de Normalización y Certificación (IMNC) 2006.

- Secretaria de Salud: Norma oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997. Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos

- Lorenzo p., Ladero J .M et al. Drogodependencias: Farmacología, Patología, Psicología, Legislación 2 a. ed. España: Editorial Medica Panamericana, 2003: p. 3-171, 187-309, 525-562.

6.7 Capitulo VII Concordancia con normas

Esta propuesta de guía normativa está basada en la NMX-EC-15189-IMNC-2006.

7. CONSIDERACIONES FINALES

- La normativa vigente en nuestro país no contempla aspectos regulatorios para el análisis de drogas de abuso y/o sus metabolitos en orina. De ahí que en esta propuesta de guía, se dicten los lineamientos mínimos necesarios a considerar para este tipo de análisis en particular. Con la finalidad ***de unificar criterios y eliminar toda discrepancia posible,*** para que al emitir un resultado este cuente con credibilidad y por lo tanto los laboratorios clínicos puedan demostrar su competencia y así garantizar al usuario un servicio de calidad y excelencia.

- Cabe mencionar que es de suma importancia desde el punto de vista jurídico-legal, que el marco normativo y jurídico en el cual se desarrolla toda actividad relacionada con las drogas de abuso, esté estructurado de acuerdo a las necesidades de la sociedad, la cual busca primordialmente que garantizen una adecuada procuración de justicia, por lo cual se hace recomendable la aplicación de esta guía normativa.

- La propuesta anterior es susceptible de ser mejorada. Para ello se recomienda su evaluación por grupos de expertos tanto del área química, médica jurídica y deportiva, con el propósito de conformar en un futuro un documento completo para su posterior aplicación en un programa piloto dirigido y evaluado por una autoridad competente .Por ejemplo: la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA).

8. GLOSARIO

Adicción o dependencia: conjunto de fenómenos del comportamiento, cognoscitivos y fisiológicos, que se desarrollan luego del consumo repetido de una sustancia psicoactiva. Hábito de quienes usan alguna droga.

Adicto o farmacodependiente: persona con dependencia a una o más sustancias psicoactivas., y que posee una serie de características tales como la dependencia física y/o psíquica, tolerancia a las drogas, síndrome de abstinencia, etc.

Anfetaminas: drogas de diseño comunes para el abuso, son los prototipos de los fármacos estimulantes del sistema nervioso central (SNC). Son los primeros agentes que intervienen para suprimir el apetito (anorexígenos).

Antidoping: es la violación a las reglas del doping.

Benzodiacepinas: se refiere a un grupo de fármacos con características hipnóticas, sedantes, relajantes musculares, ansiolíticos y anticonvulsivantes. Las benzodiacepinas son medicamentos tranquilizantes de tipo menor. Las cuales se usan principalmente para el tratamiento de desordenes de ansiedad e insomnio, y actúan por tiempo.

Cadena de custodia: Es la secuencia para el suministro de la muestra al laboratorio, que comprende desde el momento mismo en que la muestra es recolectada hasta su llegada al laboratorio.

Coca: planta leñosa que parece un arbusto de 1 a 2 metros de altura, con hojas verdes y brillantes. Crece en climas templados o frías (entre 1500 y 2000 metros sobre el nivel del mar). En sus hojas hay una concentración de alcaloide de 60 a 80%. Su nombre científico es *Erythroxylon coca.*

Cocaína: Alcaloides extraídos de las hojas del arbusto de la coca, o preparados por síntesis a partir de la ecgonina, en todas sus formas o derivados, que tienen la capacidad de crear dependencia.

Dependencia física: es un estado de adaptación que se manifiesta en intensos trastornos físicos cuando se suspende la administración de una droga.

Dependencia psíquica: cuando la necesidad de la droga produce una sensación de satisfacción y un impulso psíquico que exige la administración periódica o continua a e esa droga, con el fin de obtener placer o de evitar un malestar.

Doping: Según el Comité Olímpico Nacional (COI), es la administración o uso por parte de un atleta de cualquier sustancia ajena al organismo o cualquier sustancia fisiológica tomada en cantidad anormal o por una vía anormal con la sola intención de aumentar de un modo artificial su "performance" en la competencia.

Droga o Fármaco: cualquier sustancia natural o sintética que al ser administrada al organismo altera el estado de ánimo, la percepción del comportamiento, provocando modificaciones físicas o psíquicas y que son susceptibles de causar dependencia.

Droga de abuso: es toda sustancia fármaco o medicamento que es ingerido o administrado, con fines no médicos y con relativa frecuencia, por ciertas personas en busca de efectos para los cuales no se fabrico.

Droga de diseño: Psicofármacos sintéticos producidos de forma clandestina, que se semejan estructuralmente a algunas sustancias endógenas y/o fármacos de acción terapéutica de producción legal o ilícita.

Droga ilegal: aquella sustancia cuya producción y consumo se encuentra penalizado y no son socialmente permitidos, por lo que se asocian a redes subterráneas de comercialización que son objeto de persecuciones policiales.

Drogadicción: se designa al estado de adicción a las drogas. Estado periódico o crónico de intoxicación producida por el consumo repetido de drogas. Sus características incluyen: Deseo o necesidad incontrolable de continua consumiendo la droga y de obtenerla de cualquier manera. Tendencia a aumentar la dosis. Dependencia psíquica y generalmente física de los efectos de la droga. Efecto perjudicial al individuo y a la sociedad.

Fármaco dependencia: Condición en la cual el usuario del medicamento siente imperiosos deseos de continuar el uso del mismo, con el fin de experimentar sus efectos o para evitar las incomodidades derivadas de su ausencia. Fermacodependencia se emplea como sinónimo de dependencia a medicamentos.

Laboratorio clínico: establecimiento público, social y privado, independiente o ligado algún servicio de atención médica, que tenga como fin realizar análisis clínicos y así coadyuvar en el estudio, prevención, diagnóstico, resolución y tratamiento de los problemas de salud.

Marihuana: es el tóxico tradicionalmente más utilizado en la drogadicción. Proviene de las hojas secas y terminales florales de la planta del cáñamo, cuyo nombre botánico es *Cannabis sativa.* El principio activo es el tatrahidrocannabino (THC).La mayor concentración de THC se encuentra en la resina de la planta (hachis).

Norma o lineamiento internacional: la norma, lineamiento o documento normativo que emite un organismo internacional de normalización u otro organismo internacional relacionado con la materia, reconocido por el gobierno mexicano en los términos del derecho internacional.

Normalización: es el proceso mediante el cual se regulan las actividades desempeñadas por los sectores tanto privado como público, en materia de salud, medio ambiente en general, seguridad al usuario, información comercial, prácticas de comercio, industrial y laboral a través del cual se establece la terminología, la clasificación, las directrices, las especificaciones, los atributos, las características, los métodos de prueba o las prescripciones aplicables a un producto, proceso o servicio.

Norma extranjera: Es la norma emitida por un organismo o dependencia de normalización público o privado reconocido oficialmente por un país.[8]

Norma mexicana (NMX): La que elabore un organismo nacional de normalización, o la Secretaría, en los términos esta Ley, de cumplimiento voluntario, que prevé para un uso común y repetido reglas, especificaciones, atributos, métodos de prueba, directrices características o prescripciones aplicables a un producto, proceso, instalación, sistema, actividad, servicio o método de producción u operación, así como aquellas relativas a terminología, simbología, embalaje, marcado o etiquetado.

Norma oficial mexicana (NOM): Es la regulación técnica de observancia obligatoria expedida por las dependencias competentes, conforme a las finalidades establecidas en el artículo 40, que establece reglas, especificaciones, atributos, directrices, características o prescripciones aplicables a un producto, proceso, instalación, sistema, actividad, servicio o método de producción u operación, así como aquellas relativas a terminología, simbología, embalaje, marcado o etiquetado y las que se refieran a su cumplimiento o aplicación.

Normas de referencia: Elaboradas por las entidades de la administración pública de conformidad con lo dispuesto por el artículo 67 de la Ley Federal de Metrología y Normalización (LFMN).

Síndrome de abstinencia o supresión: al grupo de síntomas y signos, cuya gravedad es variable, que aparece durante la suspensión brusca, total o parcial, del consumo de una sustancia psicoactiva, luego de una fase de utilización permanente, o del consumo de altas dosis de las mismas.

Síndrome de dependencia: al conjunto de signos y síntomas de orden cognoscitivo, conductual y fisiológico, que evidencian la pérdida de control de la persona sobre el consumo habitual de las sustancias psicoactivas.

Sustancias psicoactivas, psicotrópicas: sustancia que altera algunas funciones mentales y a veces físicas, que al ser consumidas reiteradamente tienen la posibilidad de dar origen a una adicción. Estos productos incluyen las sustancias, estupefacientes, y psicotrópicos clasificados en la Ley General de Salud, aquellos de uso médico, los de uso industrial, los derivados de elementos de origen natural, los **de diseño, así como el tabaco y las bebidas alcohólicas.**

Tolerancia: se entiende como la adaptación biológica a una sustancia que obliga al sujeto a consumir dosis cada vez mayores para conseguir el efecto que obtenía al inicio del consumo. Es el estado de menor capacidad de respuesta a una sustancia como consecuencia de exposiciones previas.

Toxicología: ciencia encargada del estudio de los efectos y mecanismos de acción de las sustancias nocivas (xenobióticos) para los sistemas biológicos.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Norma Mexicana NMX-EC-15189-IMNC-2006, Laboratorios clínicos-Requisitos particulares para la calidad y la competencia". Instituto Mexicano de Normalización y Certificación (IMNC) 2006.

2. Secretaria de Salud: Norma oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997. Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos
.

3. Norma internacional ISO/EC 17025:2003, Medical Laboratories-Particular requirements for quality and competence.

4. Chávez M I., Solís A. Drogas y pobreza. 6a. ed. México: Editorial Panamericana, 1977: p. 85 - 95, 122, 126.

5. Kalina E. Adolescencia y drogadicción. 4a ed. México: Editorial Limusa, 1998**:** p. 9 - 18.

6. Disponible(Internet http://www. conade.gob.mx/antidoping) 05/01/2008

7. Balbuena B A., Álamo G C. Menores con problemática de consumo de drogas. 2a. ed. Argentina: Editorial Interamericana, 1996: p. 75, 97 – 99.

8. Lorenzo p., Ladero J .M et al. Drogodependencias: Farmacología, Patología, Psicología, Legislación 2 a. ed. España: Editorial Medica Panamericana, 2003: p. 3-171, 187-309, 525-562.

9. Astorga L. El siglo de las drogas. 3a. ed. México: Editorial Espasa-Calpe, 1996: p. 43 - 51.

10. Disponible (Internet http://es.wikipedia.org/wiki/coi.com.mx) 12/01/2008

11. Garza F. La Juventud y las drogas. 5a. ed. México D.F: Editorial Limusa, 1990**:** p. 9 – 24, 77 – 94, 105 – 118, 123.

12. Brau J L. Historia de las drogas. 2a. ed. España: Editorial Bruguera, 1973: p. 1 - 12, 26 - 34.

13. Incarda. M. La Guerra contra las drogas. 3 a. ed. Argentina: Editorial Latinoamericano, 1993: p. 367-379.

14. Jaffe J., Peterson R. Vicios y drogas: problemas y soluciones. 3a ed. México: Editorial Harla, 1980: p. 36 – 41.

15. Internet http//www.salud.gob.mx/drogas de abuso.htm) 15/01/2008

16. Espinosa O. Despenalización, regulación y legislación de la Venta, consumo y producción de sustancias psicoactivas. Facultad de Derecho UNAM, 2004**.**

17. Coahotado A. Guía de drogas. 4a. ed. España: Editorial Ómnibus – Mondadori, 1990: p. 35 – 57.

18. Disponible(Internet http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/CDM.htm) 21/06/2007

19. Ley general de Cultura Física y Deporte. México. Editorial Limusa.1998

20. Disponible (Internet http://www.conade/coi/com.mx 22/01/2008.

21. Internet http://www. wada.com.mx/montanismo.org) 25/01/2008.

22. Ley General de Salud. 1987. México. Editorial Salvat, p.44 – 55.

23. Ley General De Metrología Y Normalización. 1992.

24. Disponible(Internet http://www.diputados.gob.mx/leyesbiblio/pdf/142) 08/08/2007

25. Villanueva E C., Martínez A P. Investigación toxicológica en medicina legal y toxicología. 4a. ed. México: Editorial Masón-Salvat, 1985: p. 592 – 603, 607.

26. Goodman, A. et all: Goodman y Gilman., Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. ed. Argentina: Editorial Panamericana, 1991: p. 102 - 134.

27. Copel R Los narcóticos. 6a. ed. España: Editorial Bruguera, 1973: p. 67-79.

28. Figueroa J L. Glosario farmacológico. 2a. ed. México: Editorial Noriega, I999: p. 156 - 159.

29. Freíd S. Escritos sobre la cocaína. España: Editorial Anagrama, 1980: p. 24 – 37.

30. Varga A E. Medicina forense y denteología médica. 2a. ed. México: Editorial Trillas, 1998: p. 76 – 88.

31. Hamilton H K. Guía profesional de medicamentos. 2a. ed. México: Editorial El manual moderno, 1987: p. 329 – 331, 896 – 897.

32. Berkow R. El manual Merck de diagnóstico y terapéutica. 7a. ed. México: Editorial Nueva Interamericana, 1986: p. 1299 – 1317.

33. Escobedo GJ. La droga problema de vigencia universal perspectiva policial. 2a. ed. España: Editorial Edersa, 1993: p. 3-9.

34. Eschoatado A. Historia de las drogas. Madrid: Editorial Alianza, 1989: p: 67-148

35. Escobar L D. El crimen de la droga. 2a ed. Buenos Aires: Editorial Universidad, 1995: p. 155 -177, 217 – 229, 269 – 334.

36. Fulvio S. Toxicomanías. España: Editorial Paulinas, 1972: p. 75 – 137.

37. Jiménez N R. Materia de toxicología forense. 2a ed. México: Editorial Porrua, S.A., 1999: P. 105 – 120.

38. Goodi E. La adicción de las drogas en los jóvenes. 2a ed. Buenos Aires Argentina: Editorial Paidos, 1987: p. 72 – 105.

39. UNESCO. Educación y drogas: prevención. 1987: p. 67 – 100.

40. Massun E. Prevención del uso indebido de drogas. México: Editorial Trillas, 1991: p. 13 – 32.

41 Marchiori H. Personalidad del delincuente. 4a. ed. México: Editorial Porrúa, 1990: p. 147 – 167.

42 Castañeda J J., De la torre L M. Metodología de la investigación. 2a. ed. México: Editorial Mac- Graw Hill, 2002: p. 114 – 125.

43. Secretaria de Salud Farmacopea de los Estados Unidos mexicanos. 8a. ed. México: 2004.

44. Budavari S O., Niel M. J. The Merck Index and Enciclopedia of Chemical, Drugs and Biológicals, Published by Merck & Co. 8a. ed. USA. 2003: p. 318-332.

45. Diccionario de especialidades Farmacéuticas. 40ª. ed. PLM, México D .F 1994: p. 241 – 257

46 Colección Penal: Compendio de Leyes, Reglamentos y Disposiciones legales sobre Materia Penal. México: Editorial Delma, 2001: p. 47 – 53.

47. PGR Centro mexicano en estudios de farmacodependencia. México: 1976: p. 7 – 167.

48. Mc Grath., Rank R S. La adicción de las drogas en la juventud actual. 3a ed. Buenos Aires: Editorial Paidus, 1972: p. 43 – 96.

49. Fierro S M., Membra J. Farmacodependencia. 4a ed. España: Editorial Libertan, 1988: p. 11 – 67.

50. Spartaco L A. Informe sobre la droga. España: Editorial Sígueme, 1976: p. 77 – 105, 212 – 227.

51. Del Olmo R. La cara oculta de la droga. 2a ed. Colombia. Editorial Temis S.A., 1998: p. 19 – 27.

52. Rodríguez P. J. ¿Por Qué nos drogamos? 3a ed. España: Editorial Biblioteca Nueva, 199: p. 39 – 58.

53. García E R., Campos E. Entidad Mexicana de Acreditación A.C. NMX-EC-15189-IMNC-2006/ISO 15189:2003 y la Acreditación. 05/11/2007.

54. Diario Oficial de la Federación; Secretaria de Salud: Norma Oficial mexicana NOM-028-SSAA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de las adicciones.

55. Diario Oficial de la Federación; Secretaria de Salud. Norma Oficial mexicana NOM-087-ECOL-2002, Que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológicos-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica.

56. Colección Penal, 2001, Compendio de leyes, reglamentos y disposiciones legales sobre materia penal. México: Deima.

57. Castañeda J J., De la Torre M. Metodología de la investigación. México: Editorial Mac Grawhill, 1999: p. 1-75.

58. Buda Barrie S O., Niel M. J. The Merck Index and Enciclopedia of Chemical, Drugs and Biológicals, Published by Merck & Co. 8a. ed. USA. 2003: p. 318-332.

59. Massún E. Prevención del uso indebido de droga. México: Editorial Trillas., 1991: p 59-54.

A N E X O

PRINCIPALES DROGAS DE ABUSO

MARIHUANA (Cannabis sativa)

ORIGEN Y QUIMICA.

La marihuana proviene de las hojas secas de la planta de cáñamo, cuyo nombre botánico es *Cannabis sativa.* Procede de Asia central, pero actualmente se cultiva en la mayoría de las regiones templadas y tropicales. Se conocen dos variedades de la misma planta: *Cannabis indica* y *Cannabis americana.* En la Cannabis hay 421 principios químicos, entre los que destacan el delta-9-tetra-hidrocannabinol (THC), el delta-8-tetra-hidrocannabinol, el ácido tetra hidrocannabinol y cannabinol. La mayor concentración de THC se encuentra en la sustancia resinosa de la planta (hachis) y también en menos cantidad en las extremidades florales y hojas superiores *(*en la figura 1 se muestra la fotografía de la planta de cáñamo). [33,37.]

Figura 1. *Cannabis sativa.*

FORMAS DE CONSUMO

La marihuana se consume habitualmente por absorción bronco pulmonar; es decir, fumándola mediante cigarros "pitos" o pipas especiales (se muestra la imagen en la figura 2). Existen además otras formas de consumo de la planta dependiendo del país, las más comunes son las siguientes:

a) Hierba: hojas, residuos de flores o tallos picados como tabaco con la que se hacen cigarrillos que se consumen fumados.

- Grifa: (MARRUECOS Y España)
- Marihuana (México)
- Marijuana (EE.UU.)
- Dagga (Sudáfrica)
- Machona (Brasil)

Figura 2. cigarrillos de marihuana

b) Ganja: picadero de restos de flores comprimidas en una forma de bola. En la India

c) Banh, Bhang o Patti: macerado acuoso o alcohólico de picadura de hojas secas en la India.

d) Resina: es el producto que segrega espontáneamente la planta en pequeñas gotas, que se recolecta directamente en las plantaciones mediante mandiles de cuero o lienzos donde se queda adherida la resina. También se puede extraer de la planta con disolventes orgánicos.

e) Aceite rojo: se obtiene por extracción en caliente de la planta con disolventes orgánicos y posterior evaporación.[37]

Los principios activos responsables de los efectos euforizantes del cannabis, por los cuales se consume como droga de adicción, se encuentran principalmente en la resina que segrega la planta y se conocen como Cannabinoides.

El primero de los cannabinoides conocido fue el Cannabinol (CBN), compuesto fenólico aislado de la resina por Word et al, en 1896. En 1940 Adams y Baker aislaron otro nuevo principio activo de la resina del cannabis al que denominaron Cannabidiol (CBD).[37]

Se ha demostrado que en la planta existe un ciclo biosintético de los Cannabinoides que los relaciona entre sí, este ciclo se inicia con la condensación del geranio piro fosfato y el olivetol que da origen al cannabigerol, este se cicla y produce al cannabidiol (CBD) que por otra ciclación forma el tetrahidrocannabinol (THC) el cual por deshidrogenación se transforma en cannabinol (CBN); en la figura 3 se muestra las deferentes estructuras de los cannabinoides. [4,37]

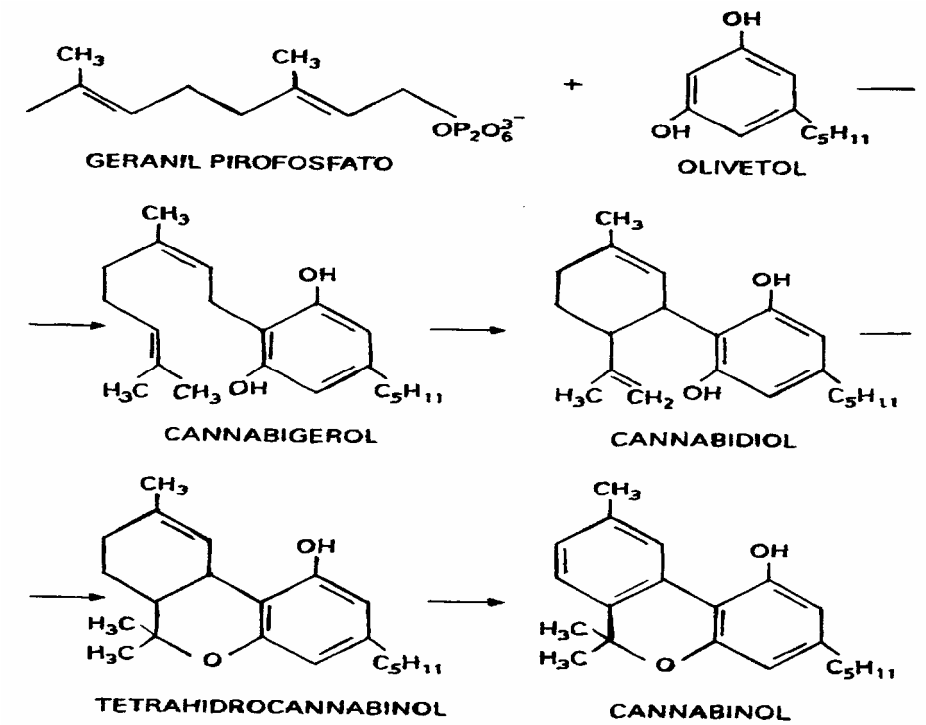


Figura 3. Estructura química de los cannabinoides.

Los tetrahidrocannabinoles son alcoholes de estructura diterpénica o dibenzopiránica, absolutamente insolubles en agua, liposolubles e inestables. Se volatilizan rápidamente cuando se fuman.

RELACION ESTRUCTURA QUIMICA-ACCION FARMACOLOGICA

Se ha visto que existe un antagonismo farmacodinámico entre los distintos cannabinoides y que la actividad del THC está ligada al radical del C-5, esto se ha comprobado que si se cambia este radical n-pentilo de los cannabidoides por el dimetil-heptil producto de síntesis, la actividad aumenta hasta cuatro veces.
Los isómeros levo y dextro del delta-9-tetra-hidrocannabinol THC preparados por síntesis también presentan distinta actividad, la forma levo es de 4 a 5 veces más activa que la dextro.[4, 25,37]

MECANISMO DE ACCION

En el cerebro, el THC activa neuroreceptores del tipo de la dopamina que ponen en marcha en el sistema límbico respuestas cerebrales de las consideradas de "**recompensa**".
El mecanismo de acción del THC es mediado por receptores simples CB1 y CB2, acoplados a proteínas G. Receptores que se encuentran en abundancia en áreas cerebrales relacionadas con la memoria, el conocimiento y la coordinación motora. También se ha descrito un posible ligando endógeno del receptor cannabinoide, denominado anandamida, que es uno de los dos principales cannabinoides que poseemos. La marihuana actúa sobre el hipotálamo. Este punto es el centro neurálgico que segrega hormonas a la hipófisis y controla el apetito.[4, 29]

FARMACOCINETICA

Para el estudio de farmacocinética del cannabis, se ha utilizado la vía inhalatoria, por ser la vía más usual entre los consumidores.

Los productos cannabicos se transportan en la sangre unida a proteínas. Se ha comprobado que el delta-1-THC se une fuertemente al alfa y la beta lipoproteínas y algo a la albúmina, por esta razón la concentración de delta-1-THC libre en plasma son muy bajos.

En tejidos se han aislado cannabinoides y sus derivados hidroxilados conjugados a ácidos grasos, como forma de retención en órganos ricos en lípidos. La presencia de cannabinoides en el plasma y la orina pueden detectarse bastante tiempo después de que haya cesado la manifestación de los efectos.[11, 14]

El metabolismo de su principio activo es muy importante, se ha comprobado que el delta-1-THC se biotransforma en el microsoma hepático en su compuesto hidroxilado 7-OH-delta-1-1THC (siete hidroxi delta 1 tetra hidro cannabinol), representados en la figura4.

La eliminación de los principios activos del cannabis y de sus metabolitos se realiza por la orina y por la bilis. El delta 1-THC y el delta 1- 6 -THC no se excretan en forma libre, sino conjugados previamente con el ácido glucurónico, los cuales pueden ser detectados después de 20 días después del último consumo. El THC inhalado se excreta el 50% a las 72 horas como: **9-carboxy-11-nordelta-9-THC.**[4, 11,14]

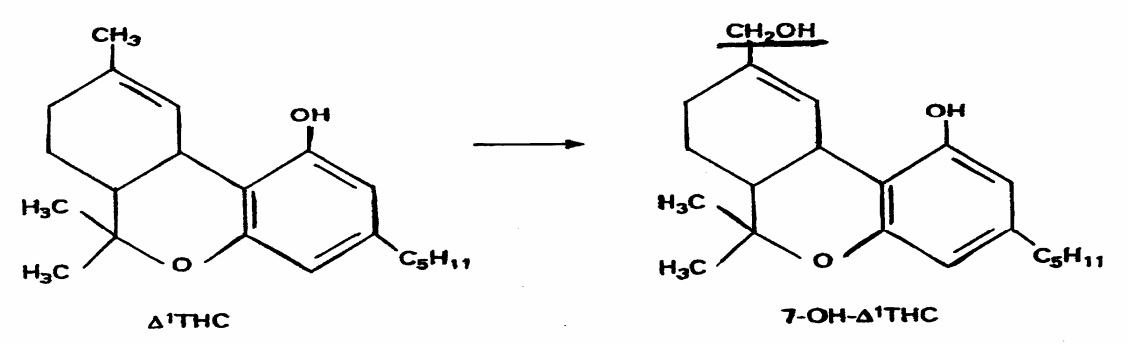


Figura 4. Principios activos del Cannabis.

Los metabolitos eliminados por la bilis se excretan por las heces, pero en su mayor parte son reabsorbidos desde el tubo digestivo. Esta circulación entero hepática es la responsable del retraso en loa eliminación de los metabolitos activos y por lo tanto de sus vida media. La cual es de 7 días, con una persistencia en el organismo hasta de 30 días.

También se ha comprobado la presencia de metabolitos en orina hasta 72 días después del consumo, y se ha calculado el tiempo medio de eliminación del THC plasmático en 4 días.

La marihuana tendrá un efecto de 4 a 6 horas y los signos secundarios son la coloración sepia en dedos y labios, en dedos será el índice y el pulgar los que presentan rasgos de quemaduras, también se llega a presentar coloración sepia en la salida del humo y olor del aliento a hierba quemada.[25]

El metabolito mayoritario en sangre y orina es el *11-nor-9-carboxi-delta-9-THC,* simbolizado como THC – COOH. Permanece días en sangre y semanas en orina, después de interrumpir el fumado. Inmediatamente después de fumar dos cigarrillos de marihuana, se encuentran en plasma concentraciones de THC superiores a 100 ng/ml, pero a las 4-5 horas de 2-3 ng/ ml.[12, 14,30]

La identificación de los cannabinoides y de sus metabolitos en muestras biológicas con fines clínicos y forenses, hoy día se realizan empleando técnicas inmunológicas, básicamente enzima-inmunoensayo (EMIT) para la detección de cannabinoides en fluidos orgánicos. Para evitar los falsos positivos estos deben validarse por otros métodos como cromatografía de gases / espectrometría de masas, que permiten su diferenciación y cuantificación.[27]

FARMACODINAMIA

El cannabis es considerado como uno de los mejores psicofármacos de acción múltiple y compleja. La razón primordial de esta complejidad es debida a la variedad de productos psicoactivos presentes en la planta, cuyas acciones farmacológicas y tóxicas pueden solaparse, sumarse o contrarrestarse.[29]

Se ha considerado siempre al THC como el más importante de los componentes activos, pero también participan en la acción Cannabinoides (CBN) Y Cannabidioles (CBD) que además se encuentran en mayor proporción. El ácido cannabidiólico es inactivo, pero se transforma en THC cuando el cannabis se fuma.[4]

El estudio de los efectos de la droga se complica por una seria de factores: además de la dosis, participa la personalidad del individuo y la influencia que sobre él ejerza un ambiente más o menos propicio.[9,13]

Los síntomas característicos se presentan con dosis bajas y son los siguientes:

a) Efectos psicológicos:

- Euforia suave.
- Bienestar.
- Agudización perceptual (sobre todo auditiva).
- Relajación.
- Sensación de flotar (liviandad).
- Deseos de reírse (hilaridad).
- Efecto deshinibitorio.
- Alteración de la dimensión temporal y espacial (los minutos pueden pasar más lentos o más rápidos).
- Perturbación del pensamiento; gran productividad de fantasías y aceleración de las ideas.
- Deterioro de la memoria a corto plazo. Disminución de la capacidad de concentración y atención.[4,11,34]

No siempre los efectos sobre el estado de ánimo son positivos, también la persona puede presentar ansiedad, depresión, confusión y trastornos severos del comportamiento.

b) Efectos físicos:

- Ligero aumento del ritmo cardíaco
- Disminución de los tiempos de reacción a estímulos visuales o auditivos
- Lentificación de las respuestas motoras, disminución de la fuerza muscular
- Dilatación de las pupilas
- Irritación de los ojos (ojos enrojecidos)
- Resecación de la boca
- Aumento del apetito
- Somnolencia (al final de la digestión)[11,12]

El consumo de dosis altas tiene un efecto alucinógeno (percibir cosas o situaciones que no existen), delirio. Puede producir confusión, desorganización del pensamiento, despersonalización, excitación, e inquietud y episodios de pánico, ansiedad, pudiendo desencadenar una psicosis tóxica, frecuentemente de tipo paranoideo (persecutorio).

c) Efectos a largo plazo:

- Alteración pulmonar (complicación mas conocida)
- Bronquitis y faringitis crónica
- Anormalidades histopatológicas inflamatorias
- El THC se fija a los tejidos grasoso del cuerpo, entre ellos al cerebro
- Interfiere en la secreción hormonal de la hipófisis, bloquea la liberación de prolactina, de hormona luteinizante y de hormona folículo estimulante, necesarias para la ovulación y el mantenimiento de la fase folicular
- Inhibición de la espermatogénesis

- Frente al consumo prolongado y crónico aparece el llamado "síndrome amotivacional", mostrándose apáticos, lentos, desinteresados en cualquier actividad.[25,30]

d) Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC):

- Acciones analgésicas y anticonvulsivantes
- Hipertemia
- Ataxia
- Temblor
- Nauseas
- Vómitos
- Aumento del apetito por alteración de los mecanismos reguladores de la glucemia

e) Efectos en el aparato cardiovascular:

- Taquicardia
- Hipotensión y
- Dilatación de las arteriolas conjuntivales.[11,12,30]

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

La marihuana no produce dependencia física, de modo que no hay síndrome de abstinencia (conjunto de malestares físicos que se presentan por la supresión de la droga, están integrados por una serie de síntomas y signos, de naturaleza física o psíquica, que varían según el tipo de drogas)[2] cuando se suspende la droga; pero sí posee efecto adictivo produciendo principalmente dependencia psicológica. Se discute si causa tolerancia. Algunos individuos pueden experimentar una tolerancia inversa, es decir, una vez que se han familiarizado con la droga, unas dosis menores pueden producirle efecto deseado. Se han propuesto dos explicaciones para este fenómeno: la acumulación de THC en el tejido adiposo o la formación de un metabolito más potente.[18]

COCAÍNA O CLORHIDRATO DE COCAÍNA

ORIGEN Y QUIMICA

A mediados del siglo XIX, se extrajo por primera vez la cocaína pura (alcaloide natural) que se encuentra en las hojas de la planta del género *Erythroxylon coca,* un arbusto que crece sobre todo en las zonas altas y húmedas de la cordillera andina principalmente en Perú, Colombia y Bolivia. Existen muchas variedades de este vegetal, entre las que destacan: la Boliviana o *huanaco,* la Colombiana o *novagranadense* y la Peruana o *trujillense* (en la fotografía de la figura 5 se muestra la planta de coca).[4]

En 1980 en Europa el químico Alemán Alberto Niemann aisló de las hojas de la planta Erythroxylon coca el principal alcaloide al que denomino “cocaína “, con ello había obtenido una droga nueva y potente que fue capaz de despertar el más profundo entusiasmo inicial y más tarde, el más grande de los temores.[29, 30]

Figura 5. Planta *Erythroxylon coca.*

Cocaína: cristales incoloros a blancos o polvo cristalino, inodoro, volátil, sabor amargo (representado en la figura 6 su estructura química). Es el éster del ácido benzoico con una base nitrogenada. [4, 11]

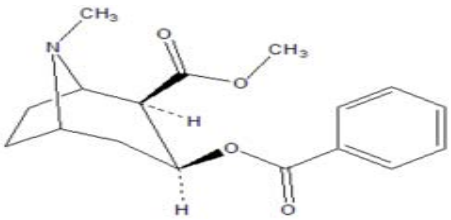


Figura 6. Estructura química de la cocaína.

FORMAS DE CONSUMO

Básicamente hay dos formas químicas de la cocaína: El Clorhidrato y los cristales de cocaína “freebase” la llamada base libre.

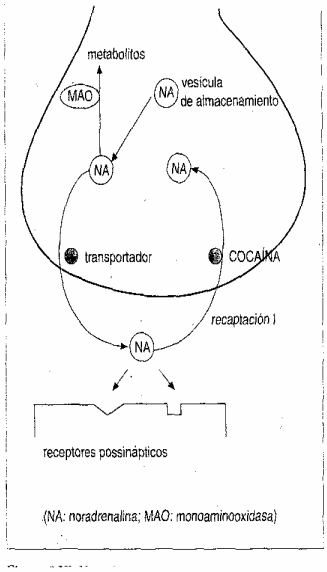
La pasta de cocaína base (PBC) es la sustancia que contiene el alcaloide impuro obtenido como primer paso en el procesamiento de las hojas de coca. Es unas de las formas más populares del consumo de cocaína. Cuando la PBC es introducida en un cigarrillo ocurre un proceso llamado “sublimación” donde la cocaína se vaporiza, se inhala y pasa directamente a los pulmones donde se absorbe con gran rapidez, produciendo un efecto intenso. La cocaína es una droga de abuso con alto potencial adictivo. [7]

La cocaína usualmente se vende en la calle en forma de un polvo blanco fino y cristalino que se conoce como “coke” o coca, “C”, “snow” (nieve), “flake” (copo) o “blow” (golpe). Los traficantes generalmente las mezclan con otras sustancias, tales como: maicena, talco y/o azúcar; o con ciertas drogas como la Procaína (una anestesia local de composición química parecida); o con otros estimulantes como las anfetaminas.

El “freebase” o base libre es un compuesto que no ha sido neutralizado por un ácido; para producir el clorhidrato se le agrega éter y calor elevado.
Si al clorhidrato de cocaína se le agrega bicarbonato sódico, amoniaco, agua y calor moderado se obtienen cristales llamados CRACK. **(**Figura 7 terrones pequeños blanco o cafés). El Crack es el nombre vulgar de la cocaína obtenida a partir del clorhidrato de cocaína y convertida en cristales que se pueden fumar. El término crack se refiere al crujido que se oye cuando se fuma o (se calienta) la mezcla, presuntamente causada por el bicarbonato se sodio.[4, 7]

Figura 7. Crack.

MECANISMO DE ACCION



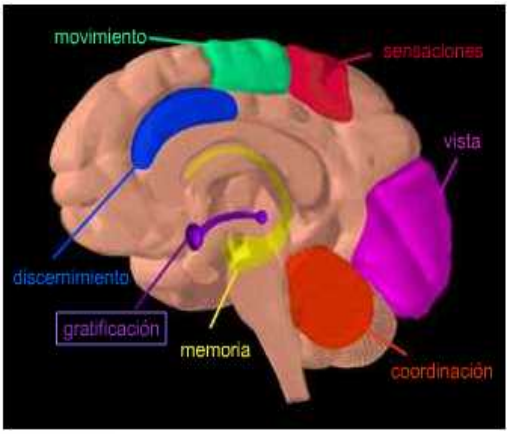


Figura 9. Áreas del cerebro

Figura 8. Mecanismo de acción de la cocaína.

Muchos estudios se han realizado para entender la forma en que la cocaína produce los efectos placenteros y la razón por la que crea la adicción. Un mecanismo es a través de su efecto sobre las estructuras profundas del cerebro (Figura 9). Uno de los sistemas neurales que parecer ser más afectado por la cocaína se origina en una región muy profunda del cerebro llamada el *área ventral del tegmento* (AVT). Las células nerviosas que se originan en la AVT se extienden a la región del cerebro conocida como "nucleus accumbens", una de las áreas claves del cerebro relacionada con el placer. Cuando se esta realizando un acto de placer, las neuronas en el AVT aumentan la cantidad de secreción de la dopamina en el "nucleus accumbens".

En el proceso normal de comunicación, una neurona segrega dopamina dentro de la sinapsis (pequeña abertura entre dos neuronas), donde se liga con proteínas específicas (llamadas receptores de dopamina) en la neurona adyacente y por lo tanto envía una señal a esa neurona.[8, 13, 31]

Las drogas de abuso pueden interferir con este proceso normal de comunicación, por ejemplo la *cocaína* es un fuerte estimulante del sistema Nervioso Central (SNC), que bloquea el proceso de reabsorción de la noradrenalina de la sinapsis lo que causa la acumulación de la misma (como se esquematiza en la figura 8, mecanismo de acción de la cocaína). Esta acumulación de dopamina (un mensajero químico que esta relacionado con el placer y el movimiento) causa una estimulación continua de las neuronas receptoras, lo que probablemente produce la euforia. [31]

FORMAS DE CONSUMO

Las formas de consumo y administración dependerán de su presentación, el clorhidrato, presentación en polvo, principalmente se utiliza por vía nasal, pericazo, por vía oral aplicada con los dedos en las encías, y cuando se disuelve en agua puede aplicarse por vía intravenosa.
Si se utiliza la base libre, el crack esta presentación se fuma o se pueden aspirar sus vapores.
La forma en que se administra la cocaína determina: el tiempo de aparición, intensidad, el tiempo de duración del efecto euforizante. Mientras más rápida es la absorción, más intenso es el “high” (subida), pero también, cuanto más rápida es la absorción, menos es el tiempo que dura el afecto.[11, 31,34]

“Snorting”, conocido por los adictos con el término de “pericazo” es el proceso de inhalar el polvo de cocaína a través de la mucosa nasal, donde pasa directamente a la sangre administrada de esta manera, *los efectos estimulantes demoran en presentarse, son muy intensos y pueden durar de 15 a 30 minutos.*[34]

La inyección intravenosa lleva la droga directamente a la sangre, logrando así efectos aún más rápidos, intensos y cortos que pueden durar de 5 a 10 minutos.[4]

Cuando se fuma o se inhala, el vapor o el humo llega a los pulmones, desde donde la droga llega a la sangre aún más rápido que la inyección, produciendo efectos similares muy intensos y breves puede durar de entre 5 a 10 min. También se puede aplicar a las membranas mucosas, sobre todo en las encías con un efecto similar a su aplicación por inhalación. Algunos usuarios combinan el polvo de la cocaína o crack con heroína para crear un "speedball". [27,30.31]

FARMACOCINETICA

La cocaína se absorbe en todos los sitios de aplicación, incluyendo la mucosa gastrointestinal. Luego de su absorción, la cocaína es degradada por las estereasas plasmáticas y, por las enzimas hepáticas. Se excretan pequeñas cantidades inalteradas por la orina. La vida media de la cocaína en plasma luego de su administración por vía oral o nasal es aproximadamente 1 hora.[34]

La principal ruta metabólica de la cocaína es hepática, mediante la hidrólisis de cada uno de sus grupos ester. La *benzoylecgonina (BE), ecgonina metil ester (EME).* La benzoylecgonina será el principal metabolito urinario, formado mediante la pérdida del grupo metilo. Al ser el mayor metabolito urinario se encuentra de 2 a 5 días después de su consumo, pero en usuarios crónicos se puede encontrar hasta 10 días después.

Aproximadamente el 80% de cocaína se excreta por la orina como BE y EME, puede detectarse por un largo periodo después de haberla consumido. Por esta razón el método más común para determinar cocaína como droga de abuso es determinado por benzoilecgonina (BE).

La cocaína se excreta poco a poco, lo importante, es que la droga aparece invariablemente en la orina, su existencia depende del pH. Entre el 1 y el 2% de la dosis de una inyección se excreta las primeras 24 horas. La excreción más abundante existe entre las primera 5 a 6 horas. [9,30]

FARMACODINAMIA

Las acciones clínicamente deseables de la cocaína son bloque de los impulsos nerviosos, a causa de sus propiedades anestésicas locales y vasoconstricción local, consecutiva a inhibición de la recaptura de noradrenalina. En el sistema adrenérgico, bloquea el sistema de transporte de la membrana de la terminación nerviosa, provocando la acumulación de noradrenalina en los receptores.[13]

La cocaína aumenta la concentración de neurotransmisores (dopamina) en zonas críticas del encéfalo, particularmente en el líquido extracelular en la región del "nucleus accumbens ". Bloquean al transportador que recobra la dopamina de la sinapsis. Esto da por resultado aumento en la estimulación dopaminérgica en zonas cerebrales de importancia crucial. Sin embargo, la cocaína bloquea también la recaptación de noradrenalina (NE) y serotonina (5-HT), y el consumo crónico de cocaína produce cambios en estos sistemas neurotransmisores.
Este alcaloide produce un incremento dependiente de la dosis en la frecuencia cardiaca y la presión arterial, aunado a un incremento de la excitación, rendimiento mejorado de las tareas de vigilancia, y alerta, y sensaciones de confianza en sí mismo y bienestar. Entre los consumidores crónicos se observa irritabilidad y mayor propensión a la violencia.[9, 11]

Los síntomas característicos son los siguientes:

a) Efectos fisiológicos:

- Aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia)
- Vasoconstricción
- Hipertensión
- Midriasis (dilatación pupilar)
- Hipertermia(aumento de temperatura)

b) Efectos psicológicos:

- Aumento de la autoestima y autoconfianza
- Incrementa el estado de alerta (presentan delirio de persecución)
- Paranoia
- Fase eufórica seguida de disforia (efecto dual)
- Alucinaciones auditivas

c) Efectos crónicos:

- Estado de irritabilidad creciente
- Inquietud y
- Paranoia (presentándose psicosis paranoia-el individuo pierde el toque con la realidad y experimenta alucinaciones auditivas).[12,14,29]

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

La cocaína es una de las drogas adictivas más potentes. Una vez que una persona ha probado la cocaína, no puede prever ni controlar hasta que punto seguirá usándola. La cocaína es el prototipo de droga estimulante que en dosis altas produce excitación eufórica y, en ocasiones experiencias alucinarias. Las muertes relacionadas con el uso de cocaína se producen a menudo como consecuencia de paro cardíaco o ataques, seguido de paro respiratorio.[4]

El abuso continuo de la cocaína a menudo crea la tolerancia. Esto significa que el cerebro va a necesitar una dosis cada vez mayor y más frecuente para obtener el mismo placer que cuando comenzó el uso de la droga. Como la cocaína es una droga de acción muy breve quienes la usan mucho pueden recurrir a inyectarse IV cada 10 o 15 minutos. Con esta repetición aparecen efectos tóxicos como: taquicardia, hipertensión, midriasis, hormigueo ("bichos de la cocaína"), alucinaciones, falta de sueño y gran nerviosismo. Su alta toxicidad se debe al bloqueo de la captación de catecolaminas en los sitios nerviosos tanto central como periféricos. Sus propiedades eufóricas se deben primordialmente a la inhibición en la captación de catecolaminas, en particular de la dopamina, a nivel de sinapsis del Sistema Nervioso Central.[14,18]

ANFETAMINAS

ORIGEN Y QUÍMICA

Edelano en Alemania sintetizó por primera vez las anfetaminas en 1887. Pero fue hasta 1920 bajo un programa para hallar un sustituto sintético de la efedrina fue cuando Gordon Alles descubrió que el compuesto original de Edeleano, sulfato de anfetamina y su destroisómero (en la figura 10 se muestran sus estructuras químicas) aún más activo, el sulfato dextroanfetamínico, poseía la capacidad de estimular el Sistema Nervioso Central. En 1932 fue comercializada por primera vez como descongestionantes nasal y en 1937 se registraron nuevos compuestos de anfetamina como fármacos broncodilatadores, anoréxicos y antidepresivos. [4, 30,40]

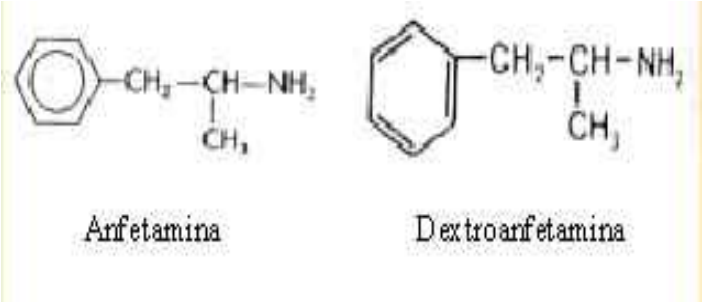


Figura 10. Estructura química de la Anfetamina y Dextroanfetamina.

Después de su inclusión en las listas de sustancias controladas, ambos tipos de anfetaminas aparecieron en el mercado negro norteamericano bajo apelativos con sus efectos subjetivos tales como speed (velocidad) y uppers (activadores).[4]

Las anfetaminas son un grupo de compuestos orgánicos del nitrógeno que pueden considerarse derivados del amoníaco. La palabra amina se deriva de la palabra amoníaco. La anfetamina $C_9H_{13}N$ significa a(lfa) m(etil) -(enil)-et(il)-amina. Se pueden encontrar como soluciones inyectables incoloras o amarillentas, en forma de polvo blanco o tabletas y cápsulas (representadas en la figura 11).[4, 9]

FORMAS DE CONSUMO

TIPOS DE ANFETAMINAS

- Anfetamina
- Dextroanfetamina
- Metanfetamina
- 3,4 -metilendioxianfetamina (MDA)
- 3,4 –metilendioximetanfetamina (MDMA), (Éxtasis).

Anfetaminas

Éxtasis.

Metanfetaminas.

Figura 11. Anfetaminas

Las anfetaminas están formadas por una anillo bencénico que se presenta gráficamente como un hexágono, el cual esta unido a una cadena lateral de tres átomos de carbono con una gran amina. Introduciendo cambios (distintos radicales) en el anillo bencénico o en la cadena lateral se consigue derivados como el “MDMA” (3,4-metildioximetanfetamina) o “éxtasis”. Esa modificación es la que otorga las características específicas a cada droga.[4, 29,40]

En un principio la anfetamina no tiene efecto psicodélico, pero sus posteriores derivados logrados mediante la introducción de grupos *–meto-* (formados por una molécula de de carbono, otra de oxígeno y tres de hidrógeno) sí lo tienen.[30]

La anfetamina, el MDA y el MDMA son sustancias completamente sintéticas que no existen en forma natural, las tres fueron sintetizadas hace muchas décadas: anfetaminas en 1885, MDA en 1910 y MDMA en 1912, fueron patentadas como un supresor de la tos en 1956, como tranquilizantes en 1960 y como inhibidores del apetito en1961, pero no fueron demandados para esos usos, en la actualidad se utilizan con indicaciones no médicas. [29]

En 1985 los derivados metilendioxy y metoxy de las anfetaminas se ubicaron en la lista 1 de las drogas ilícitas restringidas en los Estados Unidos, Canadá y El Reino Unido.[36, 41]

Las vías de administración para los tipos de anfetaminas son por vía oral en tabletas o cápsulas (metanfetaminas en píldoras = Crack), inhalado(a través de vapores) o Snifado en forma de polvo. Por vía intravenosa en solución, fumada (metanfetamina "ICE").[4, 40]

La anfetamina y MDMA son aminas que pueden existir individualmente o como sales de azufre y cloro. La base libre es volátil e incolora, las anfetaminas fueron primeramente consumidas en esta forma como inhalador, como descongestionante nasal. Teóricamente el MDMA, y el MDA también pueden ser usados en esta forma, pero el grupo methylendioxy incrementa el punto de ebullición de la base libre por lo que es posible inhalar el vapor. Por otra parte la sal no es volátil pero es muy soluble en agua y puede por lo tanto ser administrada por vía intravenosa, oral o por inhalación. El MDMA es siempre ingerida por vía oral y se prepara en tabletas para este fin. El MDMA es un polvo blanco amargo (Éxtasis, Adán, Tacha). Polvo blanco o ámbar (spedd, cristal). En solución (speed, meth, crack). Fumada (ICE).[11, ,29]

El "éxtasis" es el nombre popular o callejero del 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), el éxtasis difiere de las anfetaminas y metanfetaminas en un grupo methylenedioxy (-0-CH2-0) que ataca en las posiciones 3 y 4 del anillo aromático de la molécula de anfetamina(es decir, es "el anillo sustituto").[4]

MECANISMO DE ACCION

Al ser una amina simpáticomimética actúa como agonista promoviendo la liberación de catecolaminas endógenas en los receptores de adrenalina y noradrenalina inhibiendo su recaptura y provocando un efecto prolongado de estimulación del SNC. Es decir, las anfetaminas estimulan al SNC mediante la intensificación de la *norepinefrina*, una neuro-hormona que activa partes del sistema nervioso simpático, con efectos semejantes a los producidos por la *adrenalina* en el cerebro, llevando al corazón y a los sistemas orgánicos a funcionar *a altas velocidades.* El resultado son contracciones cardíacas aceleradas y aumento considerable de la presión sanguínea. Afecta al hipotálamo, sitios donde se localizan los centros reguladores del hambre y la saciedad, al mismo tiempo que reduce la actividad gastrointestinal ocasionando falta de apetito, y se cree que interactúa también con los transportadores responsables de la captación de dopamina y 5-HT (5-hidroxil-triptamina) de las neuronas triptaminérgicas.[27]

RELACIÓN ESTRUCTURA - ACCION FARMACOLÓGICA

La anfetamina es una molécula óptimamente activa, presente en forma racemica en las preparaciones comunes. La acción farmacológica más importante es debida al poder estimulante sobre el SNC y sus receptores alfa y beta adrenérgicos. [29]

FARMACOCINÉTICA

La anfetamina se absorben con facilidad en el aparato digestivo, la absorción se completa normalmente alrededor de 4 a 6 horas después de la ingesta. Se distribuyen con regularidad en la mayoría de los tejidos corporales, concentrándose principalmente en el cerebro y líquido cefalorraquídeo.[33]

La anfetamina se metaboliza en el hígado, principalmente sufriendo procesos de desaminación como mínimo en un 25% excretándose bajo la forma fenil-acetona, ácido-benzoíco y ácido hipúrico.

En 3 horas aproximadamente, los riñones excretan anfetaminas y medicamentos semejantes en su mayor parte sin modificación, sin embargo estos estimulantes se excretan con mayor facilidad en orina ácida que en orina alcalina. Mientras que en orina alcalina la anfetamina se presenta en forma no ionizada y se reabsorbe en gran cantidad en los túbulos renales, en orina ácida sucede lo contrario y la excreción tiene lugar mucho más rápidamente.[14, 38]

FARMACODINAMIA

La anfetamina tiene intensos efectos estimulantes sobre el SNC. Produce vasoconstricción, inhibición del tracto gastrointestinal y de la vejiga, así como dilatación de las pupilas .También estimula la corteza cerebral, los centros respiratorios y vasomotores. Provoca un estado de “alerta mental”, euforia, hay falta de sueño disminuye la sensación de fatiga y un incremento de la actividad motora, mejora el ánimo, la confianza y la habilidad para concentrarse. Incrementan la capacidad física en dosis bajas.[7]

El uso prolongado de anfetaminas puede ocasionar anorexia, desnutrición, problemas cardíacos y pulmonares, así como serios problemas renales y hepáticos. También degeneran permanentemente a las neuronas dopaminérgicas (Parkinson, la cual es una enfermedad degenerativa a largo plazo), se le atribuye la llamada psicosis anfetamínica que conduce a cometer actos irracionales y de violencia repentina acompañados de paranoia y delirios.

La administración de dosis cada 3 a 4 horas durante el día (hasta 1g por intravenosa, en una corrida), provoca sueño profundo de 18 horas o más según la duración de la corrida.[14, 32]
Los efectos tóxicos de las anfetaminas son: alteración en la coordinación, comportamiento agresivo, alucinaciones, convulsiones, e hipertensión.[4]

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Como la anfetamina y las drogas con propiedades farmacológicas similares pueden elevar el ánimo e inducir una sensación de bienestar, se utilizan ampliamente como estimulantes y anorexígenos.[14]

La anfetamina causa tolerancia, que se desarrolla lentamente, pero puede efectuarse un aumento progresivo de las dosis que permitirán la ingestión o inyección final de cantidad varios cientos mayores que la dosis terapéutica original. Así como dependencia física y psicológica.[14, 18]

La tolerancia para los diversos efectos no se desarrolla por igual, de forma que persiste el nerviosismo y el insomnio y pueden presentarse efectos psicotóxicos como alucinaciones y delirios. Quienes abusan de anfetaminas son propensos a accidentes por la excitación y sentimientos de grandeza que produce y la fatiga excesiva por falta de sueño. [18]

3,4 –metilendioximetanfetamina (MDMA), (Éxtasis).

FARMACOCINÉTICA

El MDMA es fácilmente absorbido en el tracto intestinal, alcanza su concentración plasmática máxima 2 horas después de la administración. La dosis típica varía en un rango de 50 a 150 mg.

La MDMA se metaboliza completamente en el hígado, donde la enzima CYP2D6 es la principal responsable, sin embargo, existen diferentes enzimas más involucradas en este proceso, estas enzimas tienen una alta afinidad por el tóxico por lo que algunas de las cuales parecen ser saturables con pequeñas dosis, consecuentemente cuando la dosis se incrementa y si se toma en cuenta la alta afinidad, las enzimas rápidamente se saturan produciendo un incremento de la concentración hematica y en el tejido cerebral del tóxico.[36,39]

FARMACODINAMIA

a) Efectos físicos:

- Contracción muscular de la mandíbula
- Rechinar de dientes (bruxismo)
- Contractura y dolor lumbar
- Cefalea
- Náuseas
- Pérdida del apetito
- Visión borrosa, boca seca
- insomnio

b) Efectos psicológicos:

- sensación de euforia
- Agudeza en la percepción sensorial
- Incrementa la sociabilidad
- La extroversión
- El acercamiento con las otras personas
- La tolerancia de sus visiones y sentimientos

c) Efectos agudos:

- Incremento en la vigilia
- Incremento en la energía sexual
- Retrasa la fatiga y el desvelo
- Alucinaciones visuales

- Agitación
- Hipertemia (aumento de la temperatura), y Crisis de pánico. [33]

OPIO Y SUS DERIVADOS: MORFINA - HEROÍNA

ORIGEN Y QUÍMICA

De la adormidera *Papaver somniferum*. Una variedad de amapola, la cual se cultiva en la cuenca mediterránea de Asia menor, India y Medio Oriente. Es una planta muy resistente al frío, la cual necesita tierra rica en humedad y no sobrevive a prolongadas sequía. De esta planta se extrae un látex (parecido a una secreción lechosa) que contiene sustancias de poderosa acción farmacológica**: el *opio*** (en la figura 12 se muestra la fotografía de la planta de amapola). [4,29]

Figura 12. *Papaver somniferum*.

La palabra opio deriva del nombre griego “jugo” cuando brota del fruto o cápsula es de color blanco, y al oxidarse se torna pardo oscuro. El Opio además de albúmina, resina, azúcar, grasa, mucinas y cera, contiene veinticinco alcaloides entre los principales: morfina (en combinación con los ácidos mecónico y sulfúrico), narcotina, tebaína, codeína, narceína, codamina, y laudanina.[29]

Los alcaloides del opio se dividen arbitrariamente en dos clases químicas diferentes, que difieren en sus propiedades farmacológicas:

a) Derivados fenantrénicos: Morfina, Codeína y Tebaína (conocidos como narcóticos).
b) Derivados bencilisoquinolina: Papaverina, Noscapina.[29,30]

Se les conoce como opiáceo a los compuestos alcaloides derivados del opio, y opioide o todas las drogas naturales, semisintéticas y sintéticas semejantes a la *morfina* y codeína. Últimamente, se reserva el empleo del término opioide sólo para indicar los antagonistas de las drogas de tipo morfínico. [29]

Del opio purificado se obtiene la morfina; polvo blanco y cristalino que tratado químicamente (por diacetilación) se transforma en heroína. [4]

MORFINA

Poderoso analgésico y narcótico, aislado por primera vez por el estudiante de farmacia F. W. A. Serturner en 1806; conocedor de las precauciones y riesgos médicos a tener en cuenta en la dosificación del opio, extrajo el principio activo: unos cristales que hacían dormir profundamente, de ahí que bautizara a la droga con el nombre de *morfina en honor al dios del sueño “Morfeo” de la mitología griega.* [29,34]

La morfina se el alcaloide principal del opio, presente en él entre un 3 y 23%. Su estructura química fue elucidada por J. M. Gulland y R. Robinsón, en 1925. Fue sintetizada por primera vez en 1952, por M Gates y G. Tschundi. [4,29]

Estructuralmente es un anillo tridimensional. Las diversas partes de la molécula están rotadas, de tal forma que el plano del anillo de ciclohexano se encuentra debajo y el que contiene nitrógeno básico está por encima del anillo bencénico.

El que contiene nitrógeno se halla rotado de 60 a 80 grados acreedor de un eje trazado a través de los átomos de carbono (en la figura 13 se muestran las estructuras químicas de la morfina y heroína respectivamente). [4, 29,34]

La morfina se presenta como un polvo liviano, blanco o en copos amarillos (viene del color ocre del opio). Al microscopio y simplemente bajo la lupa, se observa como si estuviera integrada por agujas. [4]

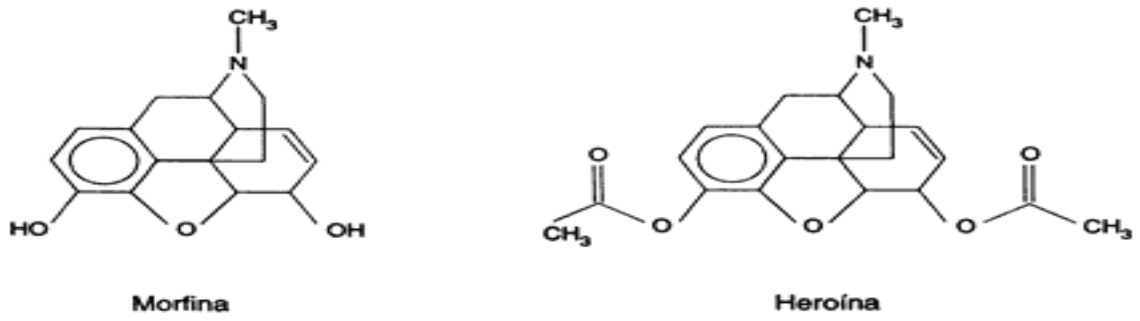


Figura 13. Estructura química de la morfina y heroína.

HEROÍNA

El profesor Alemán Henrich Dreser; descubrió la heroína en 1874. La heroína es el alcaloide semisintético, obtenido por acetilación de la morfina, es cuatro veces más tóxica que la morfina y produce un alto potencial de adicción.

La heroína o diacetil-morfina, se presenta como polvo blanco, algo amarillento (en estado puro color marrón), aunque por lo general es adulterada con azúcar, lactosa, fenciclidina o estricnina. [4,29]

FORMAS DE CONSUMO

La morfina se administra vía oral, en pastillas o inyectad. Por su parte la heroína se consume común mente por vía intravenosa, disolviéndola previamente y calentando la solución en una cucharilla, utilizando para la inyección una jeringuilla hipodérmica o un cuentagotas (en la figura 14 se muestran las formas de consumo más comunes), de esa forma los efectos son más lentos y menos intensos. También puede fumarse usando un papel de aluminio, esta forma se conoce entre los consumidores como fumarse un chino; inhalarse o inyectarse subcutáneamente, en secantes (gotas en un papel que se traga), o en pastillas como cabezas de cerilla

Figura 14. Formas de consumo de la heroína

MECANISMO DE ACCION DE LA ANALGESIA INDUCIDA POR LOS OPIODES

Los analgésicos narcóticos actúan como agonistas de los receptores µ (mu), k (kappa), y delta. Los opioides atenúan la respuesta a los estímulos dolorosos en varios sitios del SNC. Se han identificado sitios espinales y múltiples sitios supraespinales. A nivel de la médula espinal la morfina disminuye reflejos polisinápticos a nivel de los nervios aferentes primarios ihibe la liberación de la sustancia P (receptores periféricos muy pequeños, contienen 8 aminoácidos), ejerce una acción inhibitoria postsináptica sobre las Inter. Neuronas de salida del tracto espinotalámico que transporta la información nociceptiva a los centros más altos del cerebro. Hiperpolarizan la membrana por apertura de canales de K+ (cambio de potencial a nivel membranal). Los receptores opioides se acoplan a proteínas Gi (inactiva a la Adenilato Ciclasa por lo que no hay producción de AMPc), modulan inhibitoriamente la transmisión disminuyendo la liberación de neurotransmisores. Regulan canales iónicos, fosfolipasas, etc. [29,34]

Fisiológicamente, estor receptores interaccionan con las endorfinas (receptores opiáceos endógenos), péptidos opiáceos cuya función todavía no es del todo conocida.[29]

FARMACOCINÉTICA

En general los opioides son absorbidos fácilmente por el tracto gastrointestinal; la absorción a través de la mucosa rectal es adecuada y algunos agentes (morfina, hidromorfina) se presentan en forma de supositorios. Luego de la inyección subcutánea, la concentración máxima en el encéfalo se presenta al cabo de 45 minutos. Pueden penetrar adecuadamente en la médula espinal luego de la administración epidural o intratecal. [14,18]

El efecto de una dosis dada es menor luego de la administración oral que de la parenteral debido al metabolismo hepático, de primer paso. Por ejemplo la biodisponibilidad de los preparados orales de morfina es de sólo 25%. Cuando la morfina y la mayoría de los opioides se administran por vía intravenosa, actúa rápidamente. [14,29]

La morfina libre rápidamente abandona la sangre y se concentra en el riñón, pulmón, hígado y músculo esquelético.

Cuando la morfina se encuentra en concentraciones terapéuticas en el plasma, alrededor de una tercera parte está fijada a las proteínas plasmáticas, de las que se liberan lentamente (35%). Se difunden al líquido cefalorraquídeo, donde alcanzan una escasa concentración. Se ha descrito un mecanismo de transporte activo para la morfina del líquido cefalorraquídeo a la sangre a través de los plexos coroideos, en los que parece acumularse. Se fijan al cerebro, fundamentalmente a la sustancia gris. Si bien, el sitio primario acción de la morfina es el SNC en el adulto, sólo pequeñas cantidades atraviesan la barrera hematoencefálica. [18]

La vía principal para su metabolismo es su conjugación con ácido glucurónido para formar productos activos e inactivos: La morfina 6 – glucurónido es más potente que la morfina. La heroína se hidroliza en el organismo y se convierte en morfina. En adultos jóvenes, la vida media de la morfina es de unas 2 horas y la correspondiente a la morfina 6 – glucurónido es algo más prolongada.[14,18]

Muy poca morfina se excreta intacta. Se elimina por filtración glomerular principalmente en forma libre o conjugada: como *morfina- 3- glucurónido,* el 90% de la excreción total se produce durante el primer día. Existe una circulación entero hepática de la morfina y de sus glucurónidos, a la cual se deben las pequeñas cantidades de morfina que se encuentran en heces y la orina durante varios días luego de la última dosis.[4, 18, 29]

FARMACODINAMIA

El tipo de analgésicos empleados depende de su origen y la gravedad e intensidad del dolor. Analgésicos potentes que actúan sobre la percepción del dolor en el sistema nervioso central. El prototipo de esta clase de drogas es *la morfina* alcaloide más importante y causa principal de las acciones farmacológicas del opio.[18, 40]

En el SNC las acciones farmacológicas de los opiáceos son muy complejas y difíciles de describir, pues la morfina posee efectos estimulantes y depresores. Predominan los efectos depresores de la corteza en el hipotálamo y los estimulantes en la médula espinal; en cuanto al tronco encefálico unos centros son estimulados (centros del vómito) y otros deprimidos (centro respiratorio y de la tos).[40]

Los opioides causan: *Efectos fisiológicos* tales como: analgesia, deprime centros respiratorios y vasomotor, sedación, euforia, miosis (contracción pupilar), nauseas, vómitos y constipación.
Efectos autónomos: disminución motora, aumento del tono muscular, piloerección (carne de gallina), prurito, e hiperglucemia.[4, 14,40]

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

La morfina y muchas otras drogas de tipo mórfico tienen el grave inconveniente de que originan dependencia, causa de una conducta compulsiva para obtener la droga. Estos productos suelen llamarse analgésicos narcóticos, los cuales suelen causar con frecuencia tolerancia cruzada.[7]

La tolerancia y dependencia para la morfina se desarrollan rápidamente. La tolerancia se caracteriza por la disminución en la intensidad y un acotamiento del periodo de analgésia, euforia, y sedación. Se desarrolla rápidamente cuando se repiten las dosis y se acompañan de un aumento en la dosis mortal media. En morfinómanos, la tolerancia alcanza grados extremos llegándose a tomas dosis de 300 a 600 mg. (de 30 a 60 veces la dosis normal) varias veces al día.[14,18]

La dependencia física de la morfina empieza a descubrirse al cabo de 24 horas si se va administrando cada 4 horas. Una dependencia grave suele necesitar semanas o meses para desarrollarse; el peligro disminuye si la dosis de morfina administrada se espacia mucho.[7, 18]

La supresión de la morfina en una persona que ya sufre dependencia física produce un síndrome característico y extraordinariamente molesto. Cuando un individuo dependiente carece de su primera dosis tiene una sensación de miedo, de 8 a 16 horas después de la supresión de la droga, aumentando también su nerviosismo e irritabilidad. A las 36 horas, los músculos empiezan movimientos fasciculares y temblores, desarrollándose fuertes calambres dolorosos de piernas y abdomen. Hay vómito intenso e incontrolado, diarrea y micciones repetidas; el paciente no puede dormir. El síndrome alcanza su máximo en un plazo de 48 a 72 horas, más tarde va cediendo poco a poco durante los 10 siguientes días.[29]

La adicción a la heroína o a otros opioides de acción breve produce trastornos del comportamiento y suele volverse incompatible con una vida productiva. Con frecuencia se usan opioides en combinación con otras sustancias. Una combinación frecuente es la es la heroína con cocaína (“bola rápida”). Los consumidores informan una mayor euforia con la combinación.

La mortalidad entre los consumidores de heroína callejera es muy alta. Ocurre muerte temprana por la participación en delitos para financiarse el hábito, o por la incertidumbre sobre la dosis, la pureza e incluso la identidad de lo que se compra en la calle, así como por las infecciones graves que conlleva el consumo de sustancias no estériles y el uso compartido de jeringas y agujas.[14,18]

DOPING

Desde que se tiene memoria, el ser humano ha utilizado sustancias y todo tipo de métodos para mejorar su rendimiento y su calidad de vida. El doping tiene una larga historia, casi paralela con el transcurrir de la humanidad, desde siempre se han empleado sustancias que aumentan la fuerza, el vigor, la resistencia y retardan la percepción de la fatiga. La humanidad, incapaz de aceptar libremente sus limitaciones físicas y mentales, siempre ha buscado formas a veces irracionales en un intento de superar con el mínimo esfuerzo sus posibilidades naturales.[6]

Según el Comité Olímpico Nacional (COI), *doping* es la administración o uso por parte de un atleta de cualquier sustancia ajena al organismo o cualquier sustancia fisiológica tomada en cantidad anormal o por una vía anormal con la sola intención de aumentar de un modo artificial su rendimiento en la competencia. Por lo tanto, se considera que doping es la violación a las reglas antidoping que prohíben el uso de ciertas sustancias y métodos ya identificados para mejorar el rendimiento. Cuando el atleta por necesidad médica ingiere algún medicamento o sustancia que, por su naturaleza dosis o aplicación, aumente su rendimiento, también será considerado doping. El doping esta relacionado en su misma esencia con el deporte de competencia, por lo tanto no es estrictamente correcto referirse al doping en un ámbito diferente al de la actividad deportiva. [19]

¿Por qué existe el doping?

La aparición y extensión del doping se debe en gran parte a factores externos a la misma esencia del deporte como el abuso de fármacos que se da en la actualidad y a la presión que ejerce la sociedad sobre el deportista al que le exige una superación continua de su rendimiento deportivo.

En nuestra sociedad, el medicamento no solo se usa para combatir la enfermedad, sino también como ayuda en estados fisiológicos limites (cansancio, dolor, sueño, ansiedad, frustración, etc.). El deportista también recurre a ellos para estimularse o sedarse, aumentar su fuerza y masa muscular, su capacidad cardiaca, concentración, calmar fatiga, incluso la provocada por su entrenamiento. En definitiva el doping es usado para obtener el triunfo o para conseguirlo con el menor esfuerzo." [20]

Para impedir este concepto, el Comité Olímpico Internacional (COI) ha publicado una lista de sustancias prohibidas y ha desarrollado un programa de detección de drogas en las olimpíadas y competencias relacionadas, para detener el uso desmedido de estas sustancias.

Clasificación de sustancias tóxicas según el COI:

1) Sustancias Dopantes:

Estimulantes; Analgésicos narcóticos; Cannabis y sus derivados,;Bloqueadores β adrenérgicos; Anabolizantes; Esteroides anabólicos; Beta bloqueadores; Diuréticos, y Hormonas.

2) Métodos prohibidos del doping:

Doping sanguíneo; Administración de transportadores artificiales de oxígeno o expansores plasmáticos; Manipulación farmacológica: química y física.

3) Sustancias Sujetas a Restricción: Alcohol; Anestésicos locales; Corticoesteroides. [20,21]