



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

TESINA:

*Confiableabilidad de las pruebas presuntivas
para la detección en orina de metabolitos
de las principales drogas de abuso*

Que para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo
presenta:

Mónica Hernández Hernández

Asesor: Q.F.B. Graciela Rojas Vázquez

Febrero de 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	3
1.-RESUMEN	4
2.- INTRODUCCIÓN	5
3.- MARCO TEÓRICO	7
4.- OBJETIVOS.....	30
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	30
4.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	30
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
6.- PROCEDIMIENTO.....	31
7.- MATERIAL	31
8.- TIPO DE ESTUDIO.....	31
9.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN, INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	32
10.- VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES.....	32
11.- IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	32
12.- LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	32
13. RESULTADOS	33
14.- DIAGRAMA DE FLUJO.....	45
15. CONCLUSIONES.....	46
17.- GLOSARIO DE SIGLAS.....	48
18.- REFERENCIAS.....	49

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su infinito amor y paciencia.

A mis hermanas, por ser los pilares que sostienen a mi familia.

A Gibrán, por enseñarme a ver el cielo más azul.

A mis profesores, por compartir conmigo un poco de su sabiduría.

A Dios, por poner a todos ustedes en mi camino.

1.- RESUMEN

El presente trabajo aborda la importancia de establecer criterios de confiabilidad para las pruebas presuntivas para la detección de metabolitos de drogas de abuso en orina teniendo en cuenta su importancia jurídica. En él se presentan las diferentes pruebas destinadas a dicha detección así como los puntos de corte, el proceso de la toma de muestra, la sensibilidad de las pruebas, los aspectos legales correspondientes. De igual forma se presentan los lineamientos propuestos por la Entidad Mexicana de Acreditación para la validación de métodos analíticos cualitativos, aplicados a la detección de metabolitos de drogas de abuso en orina.

2.- INTRODUCCIÓN

Existen diversas definiciones para el término droga; en 1969 la Organización Mundial de la Salud (OMS), manteniendo un criterio clínico, la definió como “toda sustancia que es introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones”.⁽¹⁾

Goodman y Gilman clasifica a las Drogas de Abuso de la siguiente forma:

OPIOIDES

DEPRESORES DEL SNC

- Barbitúricos
- Benzodiacepinas
- Alcohol etílico

PSICOESTIMULANTES

- Cocaína
- Anfetaminas

NICOTINA Y TABACO

CANNABINOIDES

PSICODÉLICOS

- LSD
- Mescalina
- Psilocibina
- Dimetilriptamina
- Dietilriptamina
- D.O.M.
- M.D.M.A.

ARILCICLOHEXILAMINAS

- Fenciclidina
- Ketamina

INHALANTES

- Oxido Nitroso
- Eter Etílico
- Solventes Volátiles.⁽²⁾

La determinación de drogas de abuso en orina se utiliza como una prueba de tamizaje y se solicita frecuentemente a los individuos que ingresan a instituciones públicas en calidad de detenidos con signos y síntomas toxicológicos o que se sospecha los han utilizado, pero también se requiere dentro de controles laborales (tanto ingresos como exámenes rutinarios o aleatorios) y finalmente para el seguimiento de pacientes en tratamiento por el empleo de drogas de abuso. Esta determinación presenta una serie de particularidades legales y analíticas.⁽³⁾

Es muy frecuente encontrar en el mercado una gran variedad de pruebas para detectar drogas de abuso en orina, que son empleadas sin criterio analítico, incluso algunos laboratorios privados o asistenciales ofrecen pruebas “antidoping”

como un panel de pruebas para detectar drogas psicotrópicas sin un control de calidad adecuado.⁽⁵⁾

Así pues la validación de éstas pruebas (incluyendo la correcta toma de muestra) tiene una vital importancia para asegurar la confiabilidad de los resultados obtenidos.

A fin de establecer los procedimientos de medida utilizados para la determinación de la concentración de analitos en muestras biológicas, es necesario prefijar unos criterios de comportamiento que incluyan, entre otros, los valores máximos del sesgo y de la precisión que se deben conseguir bajo condiciones de laboratorio.^(6,1)

Actualmente existe muy poca información sobre los lineamientos que establecen la confiabilidad de las pruebas presuntivas para la detección en orina de metabolitos de las principales drogas de abuso, entre los artículos más importantes han sido publicados en el Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana en el año 2006 y 2007, sin embargo se enfocan a la determinación de metabolitos por HPLC o bien Cromatografía de Gases acoplado a un Espectrofotómetro de Masas.^(3,5)

Para el presente trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica respecto de los diferentes métodos de análisis de pruebas rápidas para la detección de metabolitos de drogas de abuso en orina y la confiabilidad de éstas.

3.- MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

Hoy en día el tema de drogadicción se comenta de manera común en nuestro entorno social y cultural, ya que año con año se incrementa el número de muertes relacionadas con el consumo de drogas de abuso por parte de diversos sectores de la población, desde niños hasta adultos.⁽⁷⁾

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la drogadicción es un estado de intoxicación periódica o crónica por el consumo repetido de una droga natural o sintética, presentando las siguientes características:

- Deseo dominante para continuar consumiendo la droga y obtenerla por cualquier medio.
- Tendencia a incrementar la dosis.
- Dependencia física y generalmente psicológica, con síndrome de abstinencia al abandonar la droga.
- Efectos nocivos para el individuo y la sociedad.⁽⁸⁾

En 1950, la OMS definió drogodependencia o toxicomanía como “un estado de intoxicación crónica o esporádica, negativa para el individuo y para la sociedad, producto de la ingesta repetida de sustancias farmacológicamente activas”, entre cuyas características estarían:

- Un deseo irrefrenable de continuar ingiriendo la sustancia y de obtenerla por cualquier medio.
- Una tendencia a incrementar la dosis.
- Una dependencia psicológica y a veces física a los efectos de la sustancia.

La ingestión de drogas lleva a dos tipos de efectos:

- Efectos agudos: se producen en los minutos o en las horas sucesivas al consumo.
- Efectos crónicos: como resultado de un consumo prolongado en el tiempo, variando ampliamente según la droga consumida, la dosis, la pureza de la droga, el estado nutricional y emocional del consumidor. ⁽⁹⁾

DISTINCIÓN ENTRE DROGAS LEGALES E ILEGALES

A lo largo de la historia, en todos los países y con todos los regímenes políticos, la cuestión de las drogas ha sido polémica.

Es normal que ciertas drogas legales hayan sido declaradas ilegales un tiempo después, así como que ciertas drogas prohibidas fuesen consideradas legales al cabo de poco.

Cuando se habla de drogas ilegales se está utilizando consideraciones jurídico/políticas.

La legislación que prohíbe o permite el consumo de drogas varía en función de los países y también en función de los usos. Hay drogas de las que está prohibido su consumo sin prescripción médica. En algunos países se criminaliza el comercio pero no el consumo.

La clasificación de las drogas siguiendo criterios políticos puede conducir a situaciones equívocas, como cuando se legalizan sustancias más adictivas o tóxicas que otras que son consideradas ilegales.

En general la clasificación de las drogas en legales e ilegales sigue unos criterios determinados. Se suele considerar una droga legal cuando:

- El consumo es general.
- El consumo es tradicional.
- El consumo obedece a razones médicas.

Las drogas legales son aquellas cuyo consumo es permitido por parte del poder público, e incluso es fomentado a través de la publicidad.

Se suele considerar una droga ilegal cuando se trata de una sustancia tabú, se asocia su consumo con la delincuencia o la violencia, los efectos secundarios a medio o largo plazo son muy negativos para el cuerpo humano, o su consumo puede afectar negativamente a la economía de un país.

En los últimos años, debido al aumento en el consumo de drogas en Latinoamérica y en particular en México, ha habido mucho interés en detectar a consumidores, en especial en escuelas, universidades y áreas de trabajo mediante pruebas rápidas de orina. En el continente americano, la prevalencia del consumo de cualquier droga ilícita en la población escolar es significativamente alta. Para darnos cuenta de la magnitud del problema, la Comisión Internacional para el Control del Abuso de Drogas (CICAD) estima que en el mundo, el 4.7% de la población entre 15 y 64 años consume drogas.^(10,11)

ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y SOCIALES DE LAS DROGAS.

Las personas toman diversas sustancias porque les gustan sus efectos. En algunos casos este consumo se mantiene a un nivel “recreativo” o “social”; en

otros casos se produce una utilización abusiva y por último, en otros tiene lugar un consumo adictivo o compulsivo. Se debe distinguir entre estas tres formas de consumo no sólo de cara al pronóstico, sino también al tratamiento.

La mayoría de estas sustancias tienen la capacidad de producir tolerancia y abstinencia, mientras que algunas otras no las tienen. Entre las que normalmente causan tolerancia y abstinencia se encuentran las siguientes: cannabis, inhalantes, anfetaminas, cocaína, opiáceos, sedantes-hipnóticos y alcohol. Entre las sustancias que carecen de una capacidad sustancial de producir dichos efectos se incluyen los alucinógenos y la fenciclidina.

La transición entre el consumo recreativo y el abuso puede darse en cualquiera y es probable que esté muy influida por la presión ejercida por otras personas y por las tensiones personales de las que se quiere escapar. La transición entre el abuso y la adicción, no obstante, parece producirse sólo en los individuos predispuestos a desarrollar un ansia compulsiva por la sustancia. En el caso de algunas sustancias, por ejemplo el alcohol, la presencia o ausencia de esta predisposición parece estar genéticamente determinada, pero respecto a otras, como la cocaína, la génesis del ansia no se comprende por completo. Éste parece desarrollarse sólo hacia aquellas sustancias capaces de producir tolerancia y abstinencia. Por ejemplo, el ansia de un alcohólico por el alcohol es un fenómeno familiar. Por el contrario, ni siquiera los usuarios más inveterados de alucinógenos dicen experimentar dicha ansia. Aunque pueden querer “colocarse”, no experimentan una compulsión por utilizar alucinógenos; en realidad, pueden dejar de consumirlos si así lo desean.

TOLERANCIA Y ABSTINENCIA

La tolerancia y la abstinencia, no obstante, no deben ser asumidas como sinónimos de adicción. Por ejemplo, un paciente quemado tratado con opiáceos puede experimentar abstinencia cuando se retira finalmente el opiáceo, pero en la gran mayoría de esos casos los enfermos no sienten ansia por la droga. Puede que les haya gustado como les hacía sentirse, pero no van a intentar apartarse de su camino para ir en busca de más. En otro caso, un conductor de camión que recorre grandes distancias puede tomar anfetaminas durante varios días seguidos mientras se encuentra en carretera y experimentar después un significativo “golpe” de abstinencia al llegar a casa y dejar de tomarlas; pero como no la necesita ya, el camionero puede no volver a consumirlas hasta el siguiente viaje a larga distancia.

Se dice que se produce tolerancia cuando un paciente tiene que tomar cada vez mayores cantidades de una sustancia para conseguir los efectos deseados. También se puede deducir que existe la tolerancia cuando, a lo largo del tiempo, aunque el paciente continúa tomando la misma cantidad, el efecto se va haciendo progresivamente menor.

Los síntomas de abstinencia que se producen tras detener el consumo constituyen a menudo un “rebote” de los efectos de la intoxicación. Por ejemplo, un plácido paciente intoxicado por alcohol puede volverse trémulo, mientras que otro

estimulado por una intoxicación con cocaína puede pasar de golpe a un estado disfórico, depresivo. Durante la abstinencia, muchos pacientes recurren al uso de la sustancia como “alivio” para sobreponerse a los síntomas de dicha abstinencia, como en el caso de un alcohólico que toma una “bebida matutina” para “calmar los nervios”. Tal necesidad de alivio, no obstante, no debe equiparse con un ansia por la sustancia. En el pasado, a estos fenómenos de tolerancia y abstinencia se les denominaba “dependencia psicológica”. Sin embargo, como la palabra “dependencia” a menudo evoca una imagen de adicción, se ha acuñado otro término, “neuroadaptación”. Dicho término es el preferido por dos razones, en primer lugar se refiere al mecanismo neuronal subyacente; en segundo lugar, es neutral en cuanto a la adicción y destaca que la tolerancia y la abstinencia, aunque son ubicuas en el consumo adictivo, se pueden producir también en los casos de abuso, en ocasiones con el consumo recreativo e incluso con una utilización médica adecuada.

CONSUMO RECREATIVO

La mayoría de los adultos en un momento y otro experimentan con sustancias como la cafeína, la nicotina, el alcohol, el cannabis, y cada vez más, la cocaína. En algunos casos la sustancia produce algún tipo de disforia y la persona no vuelve a consumirla. Un ejemplo de esto sería el de los adolescentes que sufren de paranoia la primera vez que fuman marihuana. En otros casos la presión de otras personas o una cierta apreciación de los efectos de la sustancia pueden llevar al paciente a consumirla de forma ocasional. Aquí la persona se encuentra en la fase de “tomarlo o dejarlo”, y para él no es más importante conseguir la sustancia que, por ejemplo, ir a ver una buena película. Puede alejarse de ello sin pensarlo dos veces.

En el caso de la cafeína, del alcohol, del cannabis y quizá de los alucinógenos y la fenciclidina, el consumo de la sustancia parece permanecer en muchos casos en un nivel recreativo. Aunque se puede dar una progresión hacia el abuso de la sustancia, el paso del consumo recreativo al abusivo parece ser más frecuente con el tabaco, los estimulantes y, en especial, la cocaína y los opiáceos. La probabilidad de esta progresión aumenta con el consumo por vía intravenosa o en el caso de la cocaína fumada (crack).

CONSUMO ABUSIVO

En una minoría de las personas que toman sustancias con fines recreativos, se produce un patrón de consumo abusivo. En algunos casos esta progresión se debe a la presión social, en otros a que existe neuroadaptación y resulta muy deseable la utilización como un alivio y en un tercer grupo el consumo abusivo puede darse porque la persona disfruta de la sustancia o porque ésta le ayuda a afrontar sus problemas de la vida diaria.

La presión de los amigos es fundamental en los adolescentes y en los adultos jóvenes. Ya que “todo el mundo” consume cannabis o alcohol para “estar en la

onda”, estos pacientes toman más sustancias de las que tomarían por sus deseos personales.

La necesidad de alivio en ocasiones da lugar al consumo más allá de lo que el paciente desea. Un vendedor, por ejemplo, puede encontrar el consumo más allá de lo que el paciente desea.

Para aquellas personas cuyas vidas se encuentran lejos de lo que sedean, el consumo de sustancias puede parecer la única forma de obtener consuelo y paz, no importa por cuánto tiempo, y si los problemas continúan, pueden seguir con un consumo mayor de lo normal para ellos. Los pacientes depresivos son especialmente dados a este tipo de origen de abuso de sustancias.

Con independencia de lo que lleva a estas personas a ir más allá del consumo recreativo, los resultados son los mismos: ellos continúan tomando la sustancia a pesar de sufrir las consecuencias directas atribuibles a su consumo. Así, un adolescente que abuse del cannabis puede seguir fumando marihuana aunque comience a tener tos y bajen sus notas escolares.

En algún momento los individuos que consumen sustancias de forma abusiva sopesan las consecuencias frente a lo que obtienen al tomar estas sustancias. Cuando dichas consecuencias son relativamente leves, el paciente puede considerarlas como pérdidas aceptables y continuar con el consumo. Sin embargo, cuando las consecuencias se hacen graves, la mayoría de los pacientes al menos intentar detener o moderar el consumo.

En ese punto, si no antes, se hace evidente la “negación”, ya que los pacientes minimizan o simplemente no prestan ninguna atención a las repercusiones del consumo abusivo. Si se les presiona, se pueden poner irritables e insistir en que ellos pueden controlarlo.

Sin embargo, en muchos casos las consecuencias acaban pesando más que cualquier satisfacción obtenida, por lo que el paciente o modera de forma sustancial su consumo volviendo al nivel recreativo o lo detiene por completo. Algunos de los que intentan detener el comportamiento pueden lograrlo por ellos mismos; otros, en especial los que tienen síntomas de abstinencia significativos o a los que su vida les parece intolerable sin el consumo de la sustancia, pueden precisar tratamiento. Aunque estos pacientes puedan echar de menos la intoxicación y tengan dificultades para imaginar una vida sin ella, no experimentan un ansia por ella. Dejarlo puede resultar más difícil para ellos que para los consumidores con fines recreativos, pero aún se trata fundamentalmente de una cuestión de decisión. Una vez que el paciente ha hecho una elección y pone todo su empeño en la abstinencia, suele lograr el objetivo.

ADICCIÓN

En una minoría de los pacientes que abusan de sustancias, puede darse la adicción. Esta transición está marcada por la aparición de un ansia por la sustancia.

El significado del ansia nunca se puede destacar lo suficiente. Estos pacientes experimentan una acuciante compulsión por el consumo de la sustancia y son conducidos por dicha compulsión de forma repetida a pesar de las más desastrosas consecuencias. Aunque intenten muchas veces controlar el consumo, ya sea moderándolo o deteniéndolo por completo, los adictos se encuentran una y otra vez intoxicados.

La aparición del ansia puede ser gradual e insidiosa o a veces aguda. Pero en la historia de todo adicto existe un momento en que se cruza la línea y ya no se es capaz de detenerse.

Una vez se desarrolla el ansia, la negación se hace grave. Los adictos a la cocaína abocados a robar para mantener su hábito pueden insistir en que controlan su situación. A veces la negación puede ser tan grave que los propios pacientes no son conscientes del problema.

Sin embargo, la mayoría de las veces los adictos son conscientes de las consecuencias, aunque siguen consumiéndolo. Pueden faltar al trabajo, ser incapaces de mantener lazos sociales o desatender a sus hijos. La salud puede fallar: es posible que el alcohólico desarrolle una cirrosis; el adicto a la cocaína, una perforación del tabique nasal; el adicto al tabaco, un enfisema e incluso cáncer de pulmón y aun así los pacientes pueden seguir consumiéndolo.

Al final, el consumo de sustancias se convierte en el principal, si no el único factor motivador en la vida del paciente. La importancia del trabajo, de la familia y los amigos palidece y todos los esfuerzos del enfermo se dirigen a una cosa: asegurar un suministro continuo de la sustancia.

Aunque la mayoría de los adictos a veces intentan moderar o detener por completo el consumo, en algunos casos no llegan a intentarlo. En estos casos la negación es tan fuerte que las únicas cosas que pueden acabar con el consumo son el internamiento en alguna institución o la muerte. Los que tratan de detener el consumo por sí mismo suelen fracasar y tras varios intentos pueden acabar por desistir en sus intenciones.⁽³⁰⁾

GRUPOS DE SUSTANCIAS QUÍMICAS CONSIDERADAS COMO DROGAS DE ABUSO

1. OPIO (*Papaver somniferum*)

- Opiáceos: Morfina, codeína, tebaína hasta 26 alcaloides naturales fenantrénicos.
 - Semisintéticos: Heroína, Dextrometorfán, Dihidrocodeína, Oximorfona y otros.
 - Sintéticos: Meperidina, Difenoxilato, Fentanilo, Loperamida, Metadona y otros.
- Opioides: Antagonistas analgésicos y antagonistas puros: Naloxona, Naltrexona.
- Opioides de diseño: Piridínicos (MFTP) y piperidínicos (MFPP).

2. DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Barbitúricos: Principalmente de acción media y prolongada:
 - Amobarbital y Fenobarbital.
- Benzodiazepinas: Más de 35 congéneres de acción:
 - Corta: Midazolam, Triazolam.
 - Intermedia: Lorazepam, Oxazepam, Flunitrazepam.
 - Prolongada: Diazepam, Clordiazepóxido, Flurazepam y otros
- Alcohol etílico: bebidas fermentadas y destiladas.

3. PSICOESTIMULANTES

- Coca y cocaína base (crack), pasta de coca (sulfato de cocaína), clorhidrato de cocaína.
- Anfetaminas: Anfetamina, Metanfetamina, Metilfenidato, Fentermina.
- Anfetaminas de diseño: TMA, TMA-2, MDA, MDMA (Éxtasis) y otras.

4. NICOTINA Y TABACO

5. CANNABINOIDES

- Marihuana (*Cannabis sativa*): Δ^9 THC (0,5 – 6), Hashish Δ^9 THC (5–10%), Charas Δ^9 THC (5–15%), aceite de Hashish Δ^9 THC (20– 30%).

6. PSICODÉLICOS O ALUCINOGENOS:

- LSD - 25, Khat, Peyote (Mescalina), Datura estramonio, Ipomoea y otros.

7. ARILCICLOHEXILAMINAS:

- Fenciclidina (PCP), Ketamina.

8. INHALANTES

- Hidrocarburos alifáticos: gasolina, keroseno, bencina, nafta y otros
- Hidrocarburos aromáticos: tolueno, benceno, xileno
- Alquihaloides: cloroformo, cloruro de etilo, tricloroetileno y otros
- Alquinitrilos: nitritos de amilo (Poppers), propilo y butilo

- Éteres: solventes de lacas, plásticos, pinturas y otros
- Cetonas: acetona, acetaldehído

No basta con que se decida mencionar estas drogas y clasificarlas, si no se insiste en el calificativo más peligroso que las caracteriza: la dependencia. Es por ello que al hablar sobre drogas de abuso, se impone definir la drogodependencia, para lo cual nos remitiremos al concepto vertido por expertos de la Organización Mundial de la Salud en 1974 y que aún mantiene su vigencia, a saber: “ *Drogodependencia es un estado psíquico y algunas veces físico, resultante de la interacción entre un organismo vivo y un producto psicoactivo y que se caracteriza por modificaciones de la conducta y por otras reacciones que incluyen siempre un deseo invencible de consumir la droga, continua o periódicamente, a fin de experimentar nuevamente sus efectos psíquicos y evitar a veces el malestar de su privación.*”⁽⁵⁾

Salta a la vista en todo momento que al referirse a drogas de abuso, drogodependencia o uso indebido de drogas, se tiene en cuenta la psicoactividad y, por tanto, se trata de influencias ostensibles sobre la actividad del sistema nervioso central, pues el cerebro es el órgano blanco sobre el que actúan estas drogas y particularmente sobre la actividad de las neuronas de sus estructuras especializadas.

Si del cerebro se trata, entonces los neurotransmisores (entiéndase actividad de las sustancias químicas propias del tejido nervioso) serán los elementos principalmente afectados, puesto que de ellos depende el funcionamiento de los 12 mil millones de neuronas que se hallan interconectadas en el cerebro para recibir, procesar y emitir la información correspondiente para cada acción característica de las estructuras especializadas.

Hoy en día, los 3 principales tipos de neurotransmisores cerebrales reconocidos son:

- Aminas biógenas: noradrenalina, dopamina, adrenalina, acetilcolina, serotonina y otras
- Aminoácidos: ácido gammaaminobutírico, ácido glutámico, glicina y otros, presentes en 70% de las neuronas.
- Péptidos: Ocupan un lugar intermedio en cuanto al porcentaje de las neuronas que los contienen, pero superan en número a los 2 tipos anteriores, pues se han identificado entre 200 y 300 péptidos como probables neurotransmisores.

PARTICULARIDADES DE ALGUNAS DROGAS

MARIHUANA

Según criterios de expertos de la Organización Mundial de la Salud, la droga ilícita de consumo más común por los jóvenes de todo el planeta es la marihuana, razón por la cual ha sido apodada como “asesina de la juventud.”

La marihuana es el pedúnculo florecido desecado de las plantas con pistilo de *Cannabis sativa* (Familia *Moraceae*), variedades índica y americana, recolectadas cuando los frutos no están todavía desarrollados y contienen aún toda la resina natural. Todas las partes de la planta poseen las sustancias psicoactivas que caracterizan su acción tóxica y pueden presentarse como: droga seca (grifa y ganja), resina o hachis y aceite esencial obtenido a partir del hachis.

Si bien es cierto que su empleo con los más diversos fines data de antes de nuestra era, su uso terapéutico se difundió en el siglo XIX como estimulante del apetito, sedante, analgésico, antiasmático y muchas otras propiedades farmacológicas. A inicios del 1900 fue reemplazada por medicamentos broncodilatadores más eficaces, pero estuvo presente en la farmacopea estadounidense hasta 1937 y en la del Reino Unido hasta 1949.

Se han identificado más de 400 compuestos químicos, de los cuales más de 60 son cannabinoides, siendo los más abundantes: el cannabinoil (CBN), el cannabidiol (CBD) y los isómeros del tetrahidrocannabinol, cuyo principio activo fundamental es el delta 9 tetrahidrocannabinol. ($\Delta 9$ THC).

Los cannabinoides, entiéndase como tales la marihuana (*Cannabis sativa*) y su principal componente psicoactivo: el tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ THC), son sustancias especiales que ejercen sus efectos sobre 2 tipos de receptores específicos (CB1 y CB2) y un ligando endógeno: la anandamida.^(4, 9) Es por ello que el cuadro de intoxicación deviene una mezcla de síntomas de excitación, depresión y alucinaciones.

Tal combinación de efectos tóxicos varía según la dosis, vía de administración, experiencia del consumidor e incluso el sitio donde se efectúa el consumo. Bajo su acción se ponen de manifiesto trastornos de las funciones cognitivas, la percepción, el tiempo de reacción, el aprendizaje y la memoria.^(11,12) Son frecuentes signos y síntomas clínicos como: midriasis, inyección conjuntival, arreflexia cornea (descrita por Loewi en 1945)⁽⁷⁾, sed, disminución de la memoria a corto plazo, taquicardia sinusal e hipertensión sistólica, hipotermia, embriaguez y otros, a los cuales se suman el olor a “hierba quemada” que despiden el individuo y sus ropas, manchas amarillentas en las bases de los dedos índice y pulgar, despersonalización del sujeto, ansiedad y otras muestras de euforia.

En los niños, la ingestión de marihuana produce somnolencia, midriasis e hipotonía.

Para mejorar el cuadro agudo no existe una terapia específica, por lo que deben indicarse, según el caso:

- Medidas generales de apoyo y sostén de las funciones vitales
- Tratamiento del cuadro psiquiátrico (ansiedad y psicosis)

COCAÍNA

La cocaína se considera la droga de abuso probablemente más utilizada.

El principal alcaloide del arbusto conocido como “coca” (*Erythroxylon coca*) es la benzoilmetilecgonina, cuyas formas de presentación reconocidas son: cocaína de base libre purificada (crack o rock), cocaína de base pura, sulfato de cocaína (pasta de coca) y clorhidrato de cocaína.

Al igual que la marihuana, su consumo se remonta a civilizaciones del mundo antiguo con fines medicinales y vigorizantes.

En las postrimerías del siglo XIX y principios del XX se adicionó a bebidas no alcohólicas, las cuales fueron prohibidas en 1904. Como anestésico local fue empleado por los otorrinolaringólogos en nuestras clínicas y hospitales hasta la década de los 50, cuando fue sustituida por derivados sintéticos más seguros.

Esta, tanto como las anfetaminas, afecta 3 tipos de receptores: de noradrenalina, dopamina y serotonina, de manera que sus acciones estimulantes se explican a través de los siguientes mecanismos:

- Inhibición de la recaptación de noradrenalina
- Liberación de dopamina e inhibidor de su recaptación
- Liberación o bloqueo de la reabsorción de serotonina
- Inhibición del flujo en los canales de sodio de las células neuronales

De elevado riesgo para el aparato cardiovascular, provoca hipertensión arterial, taquiarritmias, cardiomegalia, edema pulmonar, neumopericardio, así como ruptura y disección de la aorta, de forma tal que no pocas veces ocasiona infarto agudo del miocardio. Este cuadro cardiovascular se acompaña de atrofia cerebral, cefaleas, trastornos de la función motora e incluso hemorragias cerebrales, de modo que el desenlace puede ser la muerte como resultado de un estado epiléptico, una taquicardia ventricular o un paro cardíaco o respiratorio.

La persona intoxicada experimenta, euforia, excitación, ansiedad, desinhibición y alucinaciones visuales, auditivas, olfatorias y táctiles (“bichos” en la piel), por lo cual se rasca continuamente; todo ello asociado a movimientos compulsivos, que a veces conducen al intento y consumación suicidas.

No hay tratamiento específico, pero requiere terapéutica inmediata según el cuadro clínico imperante y la conocida fisiopatogenia, por lo que deben tomarse

las generales de apoyo y sostén de las funciones vitales y tratar las convulsiones con benzodiazepinas (si no desaparecen, utilizar barbitúricos), la hipertensión arterial de acuerdo con su gravedad, las arritmias con betabloqueadores y la hipertermia con medios físicos.

OPIO Y DERIVADOS

Con el nombre de opio se reconoce la “exudación lechosa desecada, obtenida por la incisión de la corteza verde del *Papaver somniferum* (Linneo) o su variedad *Alba de Candolla* (Familia *Papaveraceae*)”.

El término proviene de la palabra griega *opio*, que significa *jugo*. En su estado desecado normal debe dar no menos de 0,5% de morfina anhidra, principal alcaloide fenantrénico.

De igual manera se expresa en la farmacopea argentina, a partir de su tercera edición, donde se considera como el “latex concreto obtenido por incisiones de la cápsula aún verde del *Papaver somniferum* (Linneo) y sus variedades (*Papaveraceae*).

Los opiáceos, a su vez, son los derivados del opio, naturales o semisintéticos, de estructura fenantrénica o bencilisoquinolínica.

Los opioides, por su parte, son los agonistas y antagonistas con actividad farmacológica de “tipo morfina,” así como los péptidos opioides naturales y sintéticos. De estos últimos, las endorfinas (encefalinas, dimorfinas, betaendorfinas) atraen poderosamente la atención por su función fisiológica y propiedades farmacológicas reconocidas.

La morfina, aislada por primera vez por Friederich W.A. Serturner en Hannover, Alemania, en época tan temprana como 1805, tomó su nombre del griego Morfeo (Dios del Sueño en la mitología griega) en virtud de las características de este último.

También se reconoce vulgarmente como Morfeo, Mor, Srta. Enma, Casablanca y M., entre otros. Así, el opio, los opiáceos y opioides ejercen su acción sobre los receptores opiáceos de modo similar a las endorfinas, solo que de una forma desmedida, al alterar las funciones fisiológicas: de ahí el empleo de antagonistas selectivos para tratar este tipo de intoxicación.

En la actualidad, además del opio consumido en estado natural por los fumadores de este, los adictos gustan también de la morfina y aun con mayor frecuencia de la heroína, conocida en su jerga además como: Caballo, Nieve, Hero, Poderosa, Dama Blanca, Reina y otras denominaciones. La heroína es 5 veces más potente que la morfina y sus efectos, que aparecen más rápidamente, se describen como el de un síndrome psíquico caracterizado por euforia, sensación de tranquilidad y aumento de la energía vital, supresión del hambre y las preocupaciones, estado

placentero cercano al sueño, analgesia y eliminación de los componentes emocionales del dolor, apatía e indiferencia y distanciamiento de la realidad ambiental, disminución de la actividad física, dificultad para la concentración, cierto hedonismo y labilidad emocional.

A esos efectos psíquicos se suman, en el plano físico: dificultad para la micción, miosis pronunciada con pupilas puntiformes, bradipnea (que puede llegar a la depresión respiratoria franca), estreñimiento, espasmos biliares y vasodilatación periférica. Dosis más elevadas incrementan la somnolencia, capaz de terminar en un estado comatoso. La tensión arterial puede elevarse por la hipoxia, pero lo habitual es que termine en un colapso cardiorrespiratorio.

Conviene destacar que en los adictos a drogas de abuso activos, con tolerancia manifiesta, los niveles de las hormonas sexuales son normales; fenómeno similar de tolerancia se evidencia en la depresión respiratoria, pero así en la constipación, presente en los consumidores habituales de opiáceos. Tal como expresaran Cabrera Bonet y Torrecilla Jiménez en 1998, existen efectos sumatorios y de tolerancia cruzada con otros depresores del SNC, entre los que figuran el THC y el alcohol.⁽²⁾

Los signos clínicos característicos conforman una tríada que se reconoce por:

- Depresión respiratoria
- Depresión del sensorio
- Miosis (pupila puntiforme)

El tratamiento de la persona con intoxicación aguda se resume en las medidas de apoyo y sostén, velando especialmente la respiración y prescribiendo el uso de naloxona, que es un antagonista específico de los opiáceos. ⁽³¹⁾

PRUEBAS PARA IDENTIFICAR LOS METABOLITOS DE LAS PRINCIPALES DROGAS DE ABUSO

Es muy frecuente encontrar en el mercado una gran variedad de pruebas para detectar drogas de abuso en orina, que son empleadas sin un criterio analítico.

La muestra más utilizada para el análisis de drogas de abuso es la orina porque es de fácil recolección y las concentraciones de los metabolitos de las drogas son generalmente más altas que en suero/plasma o saliva. La mayoría de las pruebas rápidas son cualitativas, y se informan como "negativas" o "positivas". Para cada droga hay un predeterminado valor de punto de corte que ha sido acordado por los científicos y por los grupos reguladores. Los resultados iguales o superiores al punto de corte son positivos, todos los demás valores son negativos. Así el reporte de negativo no necesariamente significa ausencia de la droga, sino tener un valor menor que el punto de corte.

Por otra parte, es frecuente que los laboratorios privados o asistenciales ofrezcan pruebas para "doping" como un panel de pruebas para detectar drogas psicotrópicas. Las pruebas de laboratorio que se emplean para detectar el dopaje definidas por agencia mundial antidopaje WADA son muy diversas y no sólo incluyen algunas psicotrópicas. Entre los analitos que se miden en los paneles de "doping" están estimulantes, narcóticos, cannabinoides, anabólicos y hormonas entre otros.^(17,12)

Esto quiere decir, que entre los profesionistas no tenemos una identificación clara de los conceptos. Dopar significa "administrar fármacos o sustancias estimulantes para potenciar artificialmente el rendimiento del organismo con fines competitivos"^(13,14). En sentido estricto, este término solo se emplea para referirse a la administración de una droga al organismo, antes o durante una prueba deportiva, mientras que drogar se refiere a "administrar una droga" o "hacer uso de las drogas en su persona, casi siempre con fines deprimentes, alucinantes e ilícitos".⁽¹⁴⁾

Este test proporciona solo la detección cualitativa de las drogas. La cuantificación de los niveles de las drogas no se recomienda porque los niveles en orina están sujetos al tiempo y no están directamente relacionados con los síntomas tóxicos observados clínicamente. Cuando los propósitos son de tipo legal, la muestra debe ser recolectada bajo supervisión, y cualquier prueba rápida positiva deberá ser confirmada por un método más sensible, preferiblemente por cromatografía de gas o espectrofotometría de masa.

El Test Personal de Drogas consiste en unas tiras reactivas, de fácil utilización, rápida y visual para determinar el consumo de varias drogas. El método consiste en el uso de una mezcla de anticuerpos selectivos para las distintas drogas y sus metabolitos (principios activos) obteniendo un resultado con un alto grado de sensibilidad.

DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE DROGAS DE ABUSO EN ORINA. PROBLEMÁTICA Y FINALIDAD

La orina representa un producto normal del organismo que puede recogerse de forma sencilla y no invasiva. Además, las drogas y sus metabolitos se detectan fácilmente en vehículos acuosos y se encuentran en la orina en mayor cantidad que en la sangre.

Por otra parte, la orina contiene muchas sustancias que potencialmente pueden interferir. En la fase de recolección, la muestra puede ser fácilmente adulterada por el drogodependiente. En resumen, la concentración urinaria de un determinado metabolito no está directamente relacionada con la concentración del mismo en el suero.

Realmente, la concentración urinaria de una determinada sustancia está enormemente influenciada por el volumen urinario, que a su vez depende de la cantidad de agua ingerida, de la actividad física desarrollada y de las condiciones climáticas. De esta forma, al variar la cantidad de agua excretada cambiará también la concentración de la droga. Esto explica que sea difícil para el laboratorio evaluar el tiempo transcurrido desde la última administración y la dosis consumida por el sujeto. En realidad, un resultado positivo obtenido con un método cualitativo indica sólo que el sujeto ha consumido una cierta cantidad de droga en un periodo de tiempo variable y que va desde algunas horas hasta un mes o más, en relación al tipo de droga consumida, la vía de administración, la edad, el sexo, el peso corporal, la funcionalidad de los órganos excretores y eventualmente, la administración concomitante de fármacos o de otros estupefacientes.⁽⁹⁾

- Métodos para identificar drogas de abuso en orina

Los métodos de tamizado más comunes que se emplean para detectar drogas de abuso y doping son: Inmunoensayo enzimático (EIA), Radioinmunoensayo (RIA), Inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA), Cromatografía en capa fina (TLC), Inhibición de aglutinación de látex, EMIT (enzyme multiplied technique), e Inmuncromatografía.⁽¹⁵⁾

La tecnología básica de todas las pruebas de screening es sustancialmente la inmunoquímica, donde un antígeno “marcado” compete con otro “no marcado” por el sitio de unión de un anticuerpo específico.

La principal diferencia entre los diversos sistemas disponibles radica en el trazador:

Trazador	Técnica
Radiactivo	Radioinmunoensayo
Enzimático	Inmunoensayo múltiple enzimático
Fluorescente	Inmunoensayo de polarización fluorescente

Tabla No. 1 Principales diferencias entre los sistemas disponibles

La inmuncromatografía es uno de los métodos más utilizados.⁽⁹⁾

- Técnica de Inmunoensayo Enzimático

Se basa en una primera etapa o screening que permite descartar las muestras negativas y una segunda etapa o confirmatoria empleando otra técnica para las positivas.



Figura No.1 Técnica de Inmunoensayo Enzimático

Los inmunoensayos utilizan un anticuerpo selecto o más para detectar analitos de interés. Los analitos que se miden pueden ser aquellos que están presentes en el cuerpo naturalmente, aquellos que el cuerpo produce pero no están típicamente presentes, o aquellos que naturalmente no existen en el cuerpo.

En los formatos competitivos, el analito sin marcar (generalmente antígeno) en la muestra se mide por su capacidad para competir con un antígeno marcado en el inmunoensayo. El antígeno sin marcar bloquea la capacidad del antígeno marcado de unirse puesto que ese punto de unión en el anticuerpo ya se encuentra ocupado. (16)

En el formato competitivo de un solo paso, tanto el reactivo del antígeno marcado (Ag^*) como la muestra sin marcar (o analito de la muestra) compiten por una cantidad limitada de anticuerpo.

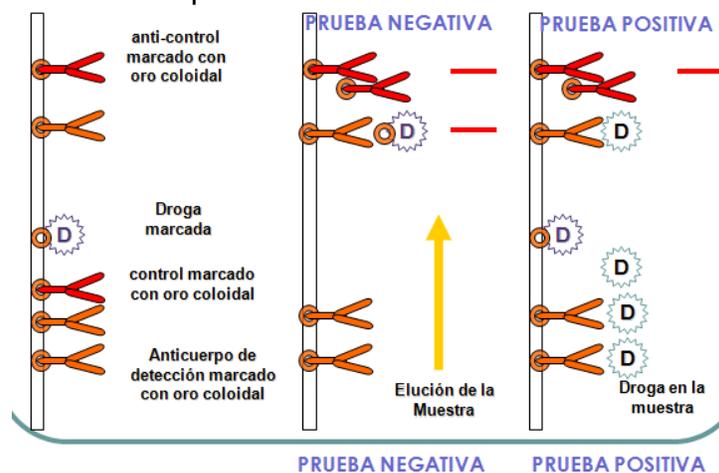


Figura No.2 Inmunoensayo competitivo

Cualquiera de los métodos que estén disponibles en el mercado deben contener características propias de los reactivos y procedimientos:

- Sensibilidad analítica
- Punto de corte
- Especificidad analítica
- Interferencia con otros compuestos
- Precisión
- Estudios comparativos con otra metodología de referencia.

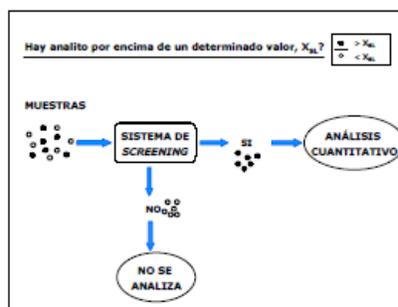
Entre los métodos más frecuentes para confirmar las pruebas presuntivas positivas están: Cromatografía de gas/espectrometría de masas (CGM), Cromatografía líquida (HPLC) y Electroforesis capilar.

El presente trabajo se enfoca a exponer los criterios de confiabilidad de las pruebas presuntivas para la detección en orina de metabolitos de las principales drogas de abuso, analizadas por el método de Inmunoensayo Enzimático.⁽¹⁶⁾

VALIDACIÓN DE INMUNOENSAYOS

En los laboratorios de análisis es cada vez más frecuente la introducción de sistemas de medida de respuesta rápida que generan respuestas más de tipo cualitativo que cuantitativo. La respuesta cualitativa suele ser binaria del tipo SI/NO y puede responder a distintas situaciones: presencia/ausencia de un determinado analito en una muestra, presencia/ausencia por encima de un determinado nivel (normalmente de concentración) que habitualmente viene fijado por la legislación o el cliente, etc.

Estos sistemas se denominan habitualmente sistemas de *screening* o de cribado. Desde el punto de vista práctico, el principal interés en el desarrollo de estos sistemas radica en que se utilizan como una etapa previa de tamizaje de las muestras (ver Figura No. 3), de manera que se evita así que todas las muestras sean sometidas a todo el proceso de medida químico. Únicamente seguirán el proceso de análisis cuantitativo aquellas muestras cuya respuesta sea un 'SI' (positivo), aquellas en las que se detecte la presencia de un analito o se detecte que está por encima del nivel permitido.



Sistemas de cribado (*screening*).

Figura No.3 Sistemas de screening

Para poder afirmar que un método ya sea cualitativo o cuantitativo es confiable es necesario **validar** el mismo.

- *Validación de los sistemas de medida cualitativos*

Al igual que los métodos de medida cuantitativos, los métodos cualitativos también deben validarse. La validación de un método no depende de que éste sea cuantitativo o cualitativo, ya que validar consiste en verificar y documentar su validez, su adecuación a unos requisitos previamente establecidos.

Esta es la idea que queda recogida en la definición proporcionada por la norma ISO 8402 y que implica el concepto de adecuación a la finalidad o propósito perseguido.

Por lo tanto, ante cada problema concreto, la validación implica como paso previo la definición de los requisitos analíticos, o parámetros de calidad, que se precisan y, una vez definidos, el siguiente paso consiste en determinarlos.

Parámetros de calidad

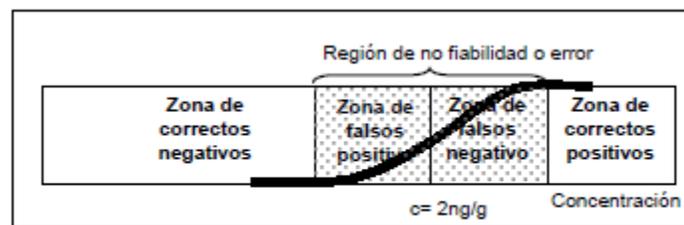
Los sistemas de *screening* tienen unas connotaciones especiales que conllevan una cuidadosa adaptación de los parámetros de calidad que están bien definidos y estudiados en los procesos de medida con finalidad cuantitativa, bien sean de tipo físico como químico.

Cabe resaltar que algunos son específicos del análisis cualitativo, como son la proporción de falsos positivos y negativos y el límite de corte. Otros, como especificidad, sensibilidad y límite de detección, pueden tener un significado ligeramente diferente aunque mantienen el mismo nombre que en el cuantitativo. Finalmente, decir que la mayoría de los parámetros cualitativos, al ser de naturaleza binaria SI/NO, se expresan en términos probabilísticos.

De forma genérica podríamos decir que la validación de cualquier método de análisis implica el establecimiento de los parámetros de calidad considerados básicos: trazabilidad, exactitud, representatividad, etc.

De los parámetros de calidad propios y característicos del análisis cualitativo podemos destacar aquellos que hacen referencia o están relacionados con niveles de concentración; así podemos distinguir el límite de detección, el límite de corte y el límite legislativo.

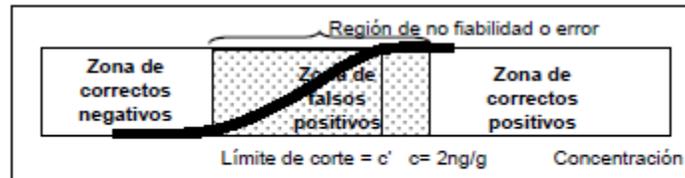
Desde el punto de vista experimental hay que tener en cuenta que si representamos la respuesta del *kit* en función de la concentración se pueden distinguir 3 zonas: a) zona donde se obtiene siempre una respuesta negativa (correctos negativos), b) zona donde para una misma concentración se pueden obtener tanto respuestas positivas como negativas, corresponde a la zona de falsos positivos y negativos, y c) zona donde se obtiene siempre una respuesta positiva (correctos positivos).



Respuesta experimental de un test kit

Figura No.4 Respuesta experimental de una prueba de screening

Así pues, interesa que la zona b esté por debajo del límite legislativo para asegurar la ausencia de falsos negativos y además que esté lo más próximo posible al límite legislativo, para reducir el número de falsos positivos.



Límite de corte en el caso de un contaminante

Figura No.5 Límite de corte en caso de un contaminante

Como queda reflejado en las figuras, alrededor del límite de corte se sitúa una zona o región de error o falta de fiabilidad. Esta zona corresponde al intervalo de concentraciones donde se obtienen los falsos positivos y negativos, por lo que está definida por un valor superior e inferior de concentración de analito en muestra. Estos dos tipos de errores son dos parámetros básicos en la caracterización de un sistema de *screening* y se definen como:

Falsos negativos. Corresponden a aquellas muestras que contienen uno o más analitos por encima del valor límite permitido (límite legislativo) y que al aplicar el test de *screening* dan una respuesta negativa. Es decir, como resultado del test de *screening* se concluye que la muestra no contiene analito por encima del nivel máximo fijado cuando en realidad sí contiene.

Falsos positivos. Corresponden a aquellas muestras que realmente no contienen analito por encima del nivel máximo permitido y que sin embargo el test de *screening* indica que están por encima de dicho nivel.

En relación a los falsos positivos y falsos negativos, cabe señalar que la baja especificidad de los inmunoensayos en la detección de drogas de abuso tienen algunas características deseables, la reacción cruzada entre miembros del mismo grupo de drogas es esencial para las pruebas de tamizado, sin embargo la reacción cruzada con otros grupos de drogas pueden causar problemas de especificidad. (17)

Entre las drogas que en inmunoensayos dan reacción cruzada con miembros de varios tipos de drogas se encuentran la doxilamina, la rifampicina y la amitriptilina que interfieren con opiáceos; la ranitidina y el clobenzorex interfieren con anfetaminas; la efedrina, pseudofedrina y selegilina con la metanfetamina. La cuantificación de metadona interfiere la difenhidramina, doxilamina, verapamil y sertralina. (9)

Dependiendo del analito ensayado, del método y de los reactivos empleados se pueden reportar falsos positivos y falsos negativos. EMIT y FPIA dan falsos positivos entre 0.2 a 2.5% y falsos negativos entre 2.4 a 40.8%; el porcentaje más alto de falsos negativos se ha reportado en la medición de tetrahidrocannabinol (THC). Con radioinmunoensayo (RIA) se reporta entre 0.1 a 4.1% de falsos positivos; con este método el porcentaje más alto de falsos positivos está asociado con la medición de cocaína. ⁽¹⁵⁾

Los falsos negativos para RIA están en el orden de 5.8 a 37.1% correspondiendo los más altos a la medición de THC. Por otra parte, con el método clásico de TLC se reporta de 0.3 a 3.1% de falsos positivos y de 52 a 92% de falsos negativos. ⁽¹⁵⁾

En relación a las pruebas rápidas de inmunocromatografía, es necesario que su interpretación se dé con precaución debido a que los laboratorios que las fabrican reportan alta sensibilidad y especificidad; sin embargo en estudios controlados, algunos investigadores han encontrado numerosas inexactitudes en particular en anfetaminas y opiáceos. Otros han reportado problemas de exactitud para cannabinoides entre 52 a 90%, para opiáceos de 37 a 90%, para anfetaminas de 44 a 83%, y para cocaína de 72 a 92%. Desde luego, estas pruebas tienen algunas ventajas sobre las demás, como es el tiempo, la rapidez en la obtención de resultados y que no se requiere de una cadena de custodia.

Hay dos parámetros que están relacionados con los límites inferior y superior de concentración que definen la zona de resultados no confiables que son la sensibilidad y la especificidad. Hay que resaltar que, como ya se ha comentado anteriormente, ambos se expresan como probabilidades. La sensibilidad está relacionada con el valor superior de la región de no fiabilidad, mientras que la especificidad lo está con el valor inferior de dicha región.

La **sensibilidad** se define como la capacidad o habilidad del sistema de *screening* de detectar muestras positivas cuando realmente son positivas. De forma similar, la **especificidad** se define como la capacidad o habilidad del sistema de *screening* de detectar muestras negativas cuando realmente son negativas.

Finalmente, al igual que en los sistemas de medida cuantitativos, debe comprobarse que el método que se utiliza para cribar tenga un límite de detección inferior o igual al límite de corte.

MÉTODOS PARA CARACTERIZAR UN SISTEMA DE SCREENING

Se han desarrollado varios métodos que permiten caracterizar un sistema de *screening*. Cada uno de ellos tiene distinto grado de adaptación a las diferentes situaciones y problemáticas que pueden encontrarse, atendiendo al tipo de medida o resultado obtenido, entre dichos métodos encontramos a las Tablas de Contingencia.

- **TABLAS DE CONTINGENCIA**

Las más sencillas son las que diferencian las muestras en dos categorías, positivo/negativo según el método de *screening*, y establece una tabla de comparación respecto al resultado obtenido mediante un método de referencia o confirmatorio.

A partir de la tabla, se calculan los cuatro parámetros básicos: falsos positivos, falsos negativos, sensibilidad y especificidad.

		Situación real (método cuantitativo)		Total
		Igual o superior ●	Inferior ○	
Resultado screening	Positivo ●	tp	fp	tp+fp
	Negativo ○	fn	tn	fn+tn
Total		tp+fn	fp+tn	N

Tabla de contingencia con 2 categorías. Fp: falsos positivos, fn: falsos negativos, tp: total positivos, tn: total negativos, N: número total de ensayos realizados

Figura No.6 Tabla de contingencia con dos categorías.

Una de las ventajas más importantes es su fácil aplicación a múltiples tipos de bioensayos, campo en el que aparecen la mayoría de las aplicaciones.

Cabe resaltar que estos parámetros dan una medida global de la capacidad del método de *screening*. Esto significa que se supone que la muestra problema a examinar se comportará estadísticamente de forma semejante a las ya analizadas, con lo cual no se calcula una probabilidad de error para cada muestra en particular.

Otro de los grandes inconvenientes es que la capacidad de la tabla depende del número de muestras analizadas y el diseño experimental utilizado para elaborar la tabla, y que para el cálculo de los parámetros de calidad mencionados, todas las muestras deben analizarse por los dos métodos, el de cribado y el confirmatorio.⁽¹⁷⁾

- PUNTOS DE CORTE

Los valores del punto de corte para una determinada droga son a menudo diferentes de los métodos rápidos que los de los test confirmatorios.

La prueba rápida tiene buena sensibilidad pero carece de especificidad, mientras que la prueba confirmatoria tiene tanto sensibilidad como especificidad y posee un principio químico diferente. Cuando es utilizado estrictamente para propósitos clínicos, la prueba rápida puede ser utilizada sin la confirmatoria, si casualmente se da un falso positivo podría no ser grave. Sin embargo cuando la aplicación es medicolegal o forense, la confirmación es esencial. Es también extremadamente importante para la aplicación forense que la muestra venga acompañada por un documento que garantice la integridad de la muestra durante el proceso de recolección, recepción y análisis. Las muestras que no tengan tal documento no tienen valor de calidad para el análisis.⁽²¹⁾

Cuando por primera vez se establecieron puntos de corte para valorar los resultados de las drogas de abuso, el interés fue identificarlas sin producir falsos positivos.

Se pueden detectar los principales metabolitos (principios activos) de las drogas en la orina a partir de diferentes concentraciones dependiendo del analito (Ver Tabla 1). Estas concentraciones son iguales o mejores a las sugeridas por el Instituto Nacional para el Abuso de Drogas de los Estados Unidos (NIDA).⁽¹¹⁾

		Concentración mínima detectada	Tiempo de Detección
BZO	Benzodiazepinas	1000 ng/ml	3 a 7 días
COC	Cocaína	300 ng/ml	24 a 48 horas
THC	Marihuana	50 ng/ml	3 a 7 días
MET	Meta-Anfetaminas	500 ng/ml	24 horas
	Extasis		
MOP	Heroína	300 ng/ml	3 a 5 días
	Morfina		

Figura No.7 Concentración mínima detecta/tiempo de detección para drogas de abuso en orina.

Los puntos de corte en inmunoensayos de metabolitos de opiáceos fueron de 300 µg/L, para metabolitos de cannabinoides (THC) 100 µg/L, para metabolitos de cocaína (BEG) 300 µg/L, para anfetaminas 1 000 µg/L, para fenciclidina (PCP) 25 µg/L, y para benzodiazepinas 100 µg/L.⁽¹⁷⁾

Más tarde el valor de corte de cannabinoides bajó a 50 µg/L⁽¹⁸⁾ , y el de opiáceos aumento a 2 000 µg/L. ⁽¹⁹⁾

Estas pruebas incluso, en algunos reglamentos, las han validado; como ejemplo está el Reglamento de la Ley Orgánica de la Procuraduría General de Justicia del Estado de Baja California, México, en donde se adoptan oficialmente un método inmunocromatográfico de una etapa, haciendo referencia a una marca comercial, sin considerar otras opciones.⁽²¹⁾

La validez de las pruebas para la identificación de drogas de abuso depende de la integridad de la orina, es decir, que no se le adicione algún adulterante o se modifique la muestra mediante un procedimiento físico-químico.

Los adulterantes se han empleado para invalidar la identificación de drogas de abuso en las pruebas de orina, los hay de origen comercial y de origen casero.

Algunos de los mecanismos de interferencia para detectar las drogas de abuso son:

- Por ingestión de drogas “terapéuticas” como neurolépticos y anorexígenos
- Por dilución, ingesta de abundantes líquidos, y empleo de diuréticos, o dilución externa de la orina
- Por ingesta de productos con principios químicos similares a las drogas de abuso, productos herbolarios o vitaminas
- Empleo de orina artificial u orina de otros sujetos
- Adición de sustancias a los tubos de pruebas.

Entre las pruebas que se efectúan para identificar adulterantes están: la medición de creatinina urinaria, nitritos, pH urinario, gravedad específica, e identificación de glutaraldehído, blanqueadores (lejía), cromatos/clorocromato de piridino, yoduros y peróxido/peroxidasas.^(22,23)

4.- OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica respecto a la confiabilidad de las pruebas presuntivas más comunes para la detección de metabolitos de drogas de abuso en orina.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

Informar sobre los criterios de confiabilidad de las pruebas de detección de drogas de abuso usadas con mayor frecuencia en Instituciones Gubernamentales y Particulares así como definir las implicaciones legales de dichas pruebas, especificando los parámetros que se toman en cuenta para garantizar la confiabilidad de dichas pruebas.

Informar sobre las técnicas de validación que existen para valorar este tipo de pruebas incluyendo los parámetros considerados por la Entidad Mexicana de Acreditación.

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente las pruebas presuntivas para la detección de drogas de abuso en orina son de las pruebas de tamiz más importantes en la impartición de justicia ya que proporcionan información que puede incluso privar de la libertad a un individuo de manera injusta. Existe mucha información sobre algunos métodos para adulterar este tipo de pruebas, siendo de vital importancia conocer el tipo de sustancias que alteran un resultado y las diversas técnicas que un analista debe emplear para obtener resultados confiables y oportunos.

Este estudio pretende brindar información acerca de la confiabilidad de estas pruebas presuntivas y de los métodos de validación existentes para las mismas; con la finalidad de proporcionar información de utilidad en la evaluación y análisis de muestras de orina sospechosas del contenido de metabolitos de drogas de abuso.

6.- PROCEDIMIENTO

Se realizó una investigación de carácter bibliográfico y retrospectivo.

7.- MATERIAL

La búsqueda de referencias bibliográficas se llevará a cabo en Bibliotecas, Instituciones Gubernamentales y vía Internet de la siguiente manera:

Libros relacionados con el tema, revistas de carácter científico como la Revista de Toxicología en Línea, Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, Revista de Toxicología de la Asociación Española de Toxicología, etc. Internet, en páginas de la base de datos de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM y búsqueda en Instituciones como la PGR, CONADE, EMA, etc.

8.- TIPO DE ESTUDIO

Es una tesina monográfica, descriptiva, retrospectiva y bibliográfica.

9.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN, INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de Exclusión: Toda la información bibliográfica no incluida en el período de tiempo estipulado en los Criterios de Inclusión.

Criterios de Inclusión: Información contenida en Libros, Revistas de interés científico, Leyes e Insertos desde el año 1994 hasta el año 2009

Criterios de Eliminación: Toda la información no correspondiente a fuentes bibliográficas confiables.

10.- VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

Variables dependientes: Toda la información legal y bibliográfica sujeta a cambios fuera del período en el que se realiza este estudio, así como los estudios de validación correspondientes a cada uno de los fabricantes de las diferentes pruebas de screening.

Variables independientes: Toda la información bibliográfica relacionada con el tema comprendiendo desde el año 1994 hasta el año 2009.

11.- IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

La importancia de la investigación bibliográfica radica en resaltar la confiabilidad y veracidad de los resultados arrojados por las pruebas presuntivas para detección de drogas de abuso en orina, analizar los métodos de validación para dichas pruebas, señalar las implicaciones legales de éste estudio así como su impacto en la sociedad y establecer los lineamientos para la validación de este tipo de pruebas.

12.- LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Para el desarrollo de esta tesina se recopilará información bibliográfica sin posibilidad de realizar un estudio experimental lo cual limitará el estudio. otra limitante es la información que proporcionan las instituciones gubernamentales acerca de las bases legales para realizar un análisis de drogas de abuso en orina y de sus consecuencias jurídicas. El estudio se encuentra limitado también por la protección de las casas comerciales hacia los métodos de control de calidad para sus productos.

13.- RESULTADOS:

De todas las marcas consultadas, la única marca que brinda al usuario información sobre las pruebas realizadas para garantizar su confiabilidad , son las placas de prueba de detección de drogas de abuso en orina utilizadas por la Unidad Médica Integral S.A. de C.V., clínica que brinda servicios de detección de drogas de abuso en orina para choferes de transporte público en el Distrito Federal: **RAPID DRUG SCREENTM.**⁽²⁹⁾

A continuación se presentan los resultados de los estudios realizados a las placas **RAPID DRUG SCREENTM** así como las especificaciones de dicha prueba.

La prueba rápida para la detección de metabolitos de drogas de abuso en orina, es un inmunoensayo de flujo lateral de una sola etapa para la detección simultánea de hasta diez analitos en la orina (cada analito ocupa un distinto canal en la tarjeta de ensayo).

Esta prueba puede utilizarse en la detección cualitativa de las siguientes drogas de abuso presentes en la orina humana a los siguientes niveles:

Compuesto	Abreviatura	Nivel
Anfetamina (d-anfetamina sulfato)	AMP	1,000 ng/ml*
Barbituratos (secobarbitol)	BAR	300 ng/ml
Benzodiazepina (oxazepam)	BZO	300 ng/ml
Cocaína (benzoilecgonina)	COCAÍNA	300 ng/ml*
Canabinoides (11-nor-D9-THC-9-ácido carboxílico)	THC	50 ng/ml*
Metanfetamina ((+)metanfetamina HCl)	METH	1,000 ng/ml
Opiáceos (morfina- 3-P-D glucuronida)	OPIÁCEOS	300 ng/ml*
		2,000 ng/ml**
Fenciclidina (fenciclidina HCl)	PCP	25 ng/ml*
Antidepresivos tricíclicos (nortriptilina)	TCA	1,000 ng/ml

Concentraciones para pruebas recomendadas por la Administración de Salud Mental para Abuso de Sustancias Nocivas (SAMHSA, siglas en inglés).

**La prueba para opiáceos se puede proporcionar en 300 ng/ml, ó 2000 ng/ml.

Tabla No. 2 Concentraciones para pruebas recomendadas por la Administración de Salud Mental para Abuso de Sustancias Nocivas

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

Las pruebas de screening son inmunoensayos competitivos que utilizan reacciones altamente específicas entre anticuerpos y antígenos para la detección simultánea de cocaína, opiáceos, anfetamina, canabinoides, barbituratos, benzodiazepina, metanfetamina, fenciclicina y antidepresivos tricíclicos en la orina.

Cada ensayo es un inmunoensayo de una sola etapa. La droga específicamente etiquetada (conjugado de la droga) compite por sitios de enlace de anticuerpos con drogas o metabolitos que puedan estar presentes en la muestra de orina. El dispositivo de la prueba consiste de un listón de membrana con un conjugado de droga inmovilizado. Un complejo de anticuerpo coloidal marcado en color dorado se seca en un extremo de la membrana.

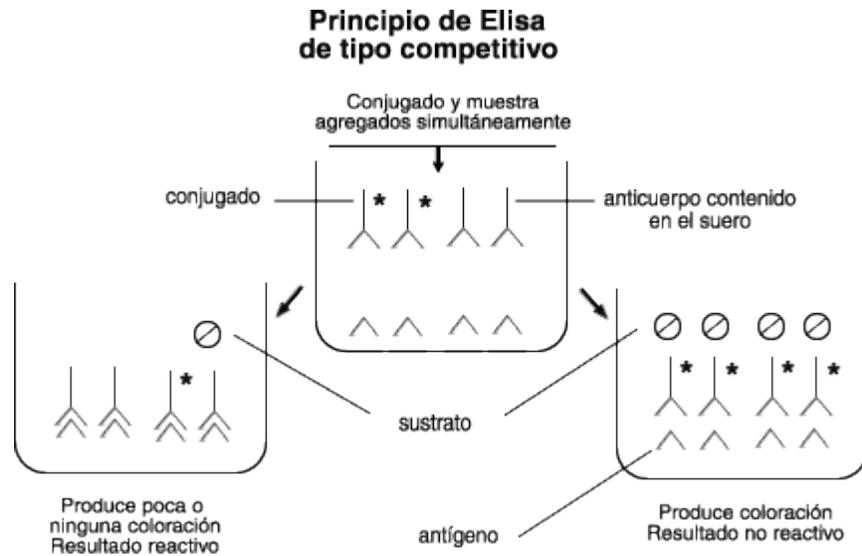


Figura No.8 Principio de Elisa de tipo competitivo

Una línea de control, que consiste de una reacción diferente de anticuerpo y antígeno, está presente en el listón de membrana. La línea de control no es influenciada por la presencia o ausencia de la droga en análisis en la muestra de orina y, por lo tanto, estaría presente en todas las reacciones.

En ausencia de drogas en la muestra de orina, el complejo de anticuerpo coloidal marcado en dorado se mueve con la orina por acción capilar para contactarse con el conjugado de droga.

Ocurre una reacción anticuerpo-antígeno formando una línea visible en la zona de la 'prueba'.

Ocurre la formación de dos líneas visibles cuando la prueba es negativa, o por debajo del límite fijado para la droga.

Cuando una droga en prueba está presente en la muestra de orina, la droga o el metabolito competirá con el conjugado de droga inmovilizado en la zona de la prueba, con los sitios de enlace de anticuerpos del complejo de anticuerpo coloidal marcado en dorado. Si hay presente una suficiente cantidad de la droga en prueba, ésta llenará todos los sitios de enlace disponibles, y así evita que se una el anticuerpo etiquetado al conjugado de droga. La formación de una línea visible es indicación de un resultado positivo.

RECOLECCIÓN Y MANEJO DE MUESTRAS

Use especímenes frescos de orina.

Los especímenes de orina no requieren ningún tratamiento o pre-tratamiento especial.

Lo mejor es ensayar las muestras de orina inmediatamente después de su recolección. Sin embargo, si es necesario, las muestras de orina se pueden refrigerar de 2°C a 8°C hasta por dos días, o congelar a -20°C por períodos más largos.

RECOLECCIÓN DE MUESTRA

Recolectar aproximadamente 20 mL de orina aleatoria dentro de un recipiente adecuado. Algunos de los kits comerciales incluyen un recipiente de plástico con tapón de rosca, que tiene una marca cuyo color puede variar para indicar el nivel de orina requerido.

Si el nivel de orina está por encima o debajo de la zona de color del recipiente, podría obtenerse un resultado inválido.

Es esencial que el espécimen de orina **no** se ponga en contacto con las ventanas de la zona de pruebas de los dispositivos de pruebas de screening.

La temperatura óptima para el análisis de orina se encuentra entre 32 y 38°C.

Se recomienda manejar y desechar las muestras de orina como si fueran infecciosas y capaces de transmitir infecciones, así mismo evite el contacto con su piel.

CADENA DE CUSTODIA

Lo ideal es que el profesional supervise al paciente mientras emite la muestra, que es orina espontánea (por lo menos 100 mL) y que debe tomarse en un colector estéril y conservarse refrigerada (debe tenerse en cuenta que el material plástico de los envases puede absorber ciertos compuestos orgánicos).

Así pues se le pide una identificación oficial con fotografía al paciente y se le pide que deposite su orina en 2 frascos que se identificarán como A y B. Utilizando el frasco A para realizar el análisis y el frasco B como muestra de resguardo por si se requiere una confirmación del test.⁽²⁰⁾

Como las muestras generalmente se toman en baños es importante recordar cortar el suministro de agua y colorear el remanente en inodoros y depósitos para prevenir su sustitución. Asimismo se aconseja controlar que los pacientes no oculten líquidos en bolsos y/o prendas amplias.

Una vez recogida la muestra se controla la temperatura, que debe estar entre los 32° y 38°. Se debe medir el pH y anotar el color de la orina, si la misma tiene algún precipitado o cualquier indicio de anormalidad. Se recomienda que el laboratorio efectúe una determinación de creatinina en orina (rango normal de 0.5 a 3 g/L, valores menores a 0.3 g/L indican una probable dilución)

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La línea de control es la línea de mayor altitud en cada área del ensayo. La línea de la prueba puede o no puede aparecer directamente debajo de la línea de control.

Cuando se forma una línea de control rojo-morada con un fondo incoloro en todos los canales, ya se puede leer la prueba.

Un resultado NEGATIVO presenta dos líneas rojo-moradas, llamadas líneas de prueba y la línea de control, sin importar su intensidad, o sea, dos líneas, sin importar la intensidad del color, indican un resultado negativo.

La presencia de UNA SOLA línea (la línea de control) muestra un resultado POSITIVO.

Si no aparece ninguna línea en aproximadamente 10 minutos, considere el ensayo como inválido.

Los resultados del RAPID DRUG SCREEN™ son estables por hasta 60 minutos, siempre que la tarjeta de pruebas permanezca en el espécimen de orina, o el dispositivo se almacene en una pequeña bolsa de plástico.

No lea resultados después de 60 minutos.

LÍNEA DE CONTROL	LÍNEA DE PRUEBAS	INTERPRETACIÓN
No hay línea de control	No hay línea de control	Prueba inválida ensaye nuevamente con una tarjeta nueva
Hay línea de control	Hay línea de pruebas	Negativo
Hay línea de control	No hay línea de prueba	Positivo

* Si hay una línea de prueba, pero no hay una línea de control, el ensayo también es inválido.

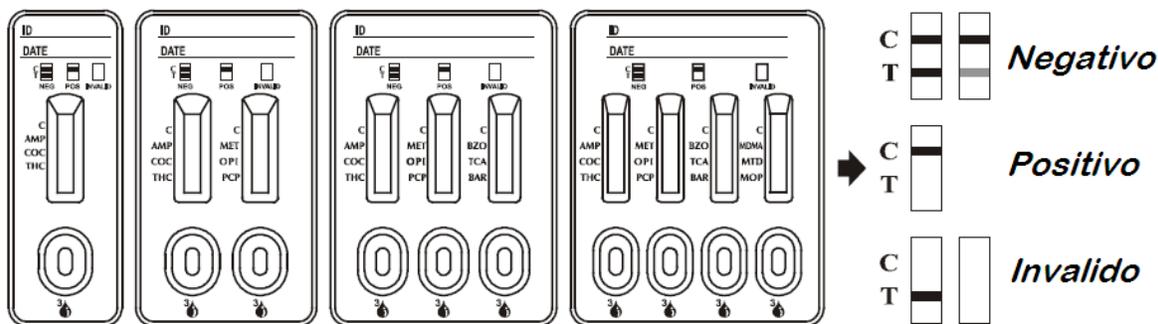


Tabla No.3 Interpretación de resultados

TIEMPO DE DETECCIÓN.⁽²⁸⁾

Cannabis

Se puede detectar de 1–3 días para usuarios casuales y hasta 30 días en usuarios crónicos posterior a suspensión del consumo.

Cocaína

Aproximadamente 70% de la dosis puede ser recuperada en orina por un período de 3 días. Benzoylcgonina (25–40% de la dosis) es el metabolito mayor encontrado en la orina. Se puede detectar de 1–3 días posterior a suspensión de consumo.

Anfetaminas y Metanfetaminas

La metanfetamina es metabolizada a anfetamina, siendo el metabolito activo principal y aparece en orina. Se pueden detectar 2–4 días posteriores a la suspensión de consumo.

Opiáceos

La Morfina es rápidamente absorbida, es metabolizada y solo 2-12% se excreta como tal en la orina. 60-80% se excreta como metabolitos en orina y 5-14% en heces. Su vida media es de 1.7–4.5 horas. El patrón de excreción de la Heroína es similar. Se puede detectar 1–3 días posteriores a suspensión del consumo.

Feciclidina (PCP)

Se excreta en orina en cantidades moderadas (10% de la dosis). Puede ser detectada en orina por varios días ó varias semanas. Pequeñas cantidades se excretan en saliva. Se puede detectar de 2-7 días para uso casual y hasta 30 días para usuarios crónicos, posterior a suspensión del consumo.

Acido Lisérgico (LSD)

Se metaboliza rápidamente y solo una pequeña proporción de la dosis es excretada en orina. Debido a que se ingieren dosis pequeñas y de que es rápidamente metabolizada; la concentraciones de la droga en orina de un usuario tienden ser muy bajas. Por GC/MS se puede detectar metabolitos de LSD en orina por más de 2 días después de la ingestión.

Benzodiazepinas

Son bien absorbidas cuando se usan por vía oral (ruta más común de administración). Se excretan en orina como metabolitos. Su vida media varía según el tipo de Benzodiazepina, por ejemplo. Clordiazepóxido 5–10 horas, Diazepam 30-60 horas, flurazepam 2 - 3 horas. Debido a esta vida media larga y su larga eliminación, un individuo que ha usado la droga por meses o años puede mantener concentraciones urinarias detectables por semanas o meses después de discontinuar su uso. Se detecta hasta 30 días posteriores a la suspensión del consumo.

CONTROL DE CALIDAD

En cada canal de prueba se ha incluido un procedimiento de control (la línea de control), que indica que los reactivos del dispositivo están presentes y funcionando debidamente. También es una buena práctica de laboratorio el utilizar controles negativos y positivos para asegurar el desempeño apropiado del ensayo. Hay muestras de control disponibles comercialmente. Para ahorrar materiales de control, se recomienda utilizar el procedimiento de bajo volumen para las pruebas. Se deben utilizar controles positivos y negativos antes de utilizar un nuevo lote o despacho de dispositivos de prueba, si el producto se ha almacenado fuera de las condiciones recomendadas, o de acuerdo con las políticas definidas por su laboratorio.

Test	Calibrador
Anfetamina (AMP)	d-Anfetamina
Anfetamina (AMP 500)	d-Anfetamina
Anfetamina (AMP 300)	d-Anfetamina
Barbituratos (BAR)	Secobarbital
Benzodiazepinas (BZO)	Oxazepam
Benzodiazepinas (BZO 200)	Oxazepam
Buprenorfina (BUP)	Buorenorfina
Cocaína (COC)	Benzoilecgonina
Cocaína (COC 150)	Benzoilecgonina
Marihuana (THC)	11-nor- Δ^9 -THC-9 COOH
Metadona (MTD)	Metadona
Metanfetamina (MET)	d-Metanfetamina
Metanfetamina (MET 500)	d-Metanfetamina
Metanfetamina (MET 300)	d-Metanfetamina
Metilendioximetanfetamina (MDMA)	d,l-Metilendioximetanfetamina
Morfina (MOP 300)	Morfina
Opiaceos (OPI 200)	Morfina
Oxicodona (OXY)	Oxicodona
Fenciclidina (PCP)	Fenciclidina
Propoxifeno (PPX)	Propoxifeno
Antidepresivos tricíclicos (TCA)	Nortriptilina

Cuadro No.1 Droga de abuso/Calibrador

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se ha diseñado el ensayo solamente para orina humana.

La prueba únicamente proporciona un resultado preliminar cualitativo del análisis. Se recomienda utilizar un método analítico cuantitativo alternativo para obtener un resultado analítico confirmado. Cromatografía por gas y espectrometría de masa (GC/MS) es el método preferente para la confirmación. Se puede usar HPLC como método de confirmación para antidepresivos tricíclicos. Utilice juicios clínicos y profesionales para analizar resultados de cualquier resultado de pruebas de abuso de drogas, especialmente cuando se obtienen resultados positivos.

CARACTERÍSTICAS DEL RENDIMIENTO

- Singularidad

Se han realizado estudios de interferencia y reacción cruzada, probando las drogas a analizarse en el dispositivo con diversas drogas. A continuación una lista de drogas que darán resultado positivo a la concentración mencionada. Todas estas drogas se añadieron a orina normal, libre de drogas.

PRUEBA DE DROGA	CONCENTRACIÓN (ng/mL)
<i>Anfetamina</i>	
d-anfetamina	1,000
d, l-anfetamina	1,000
l-anfetamina	20,000
Fentermina a,a-Dimetilfenetilamina	1,250
(+/-)- Metilendioxfanfetamina (MDA)	750
<i>Metanfetamina</i>	
(+/-) 3,4-Metilendioxi-n-etilamfetamina (MDEA)	20,000
Procaína, Novocaína	60,000
<i>Trimetolbenzamida</i>	
(+/-) Metanfetamina	1,000
(+) Metanfetamina	500
Ranitidina (Zantac)	50,000
(+/-) 3,4-Metilendioximetanfetamina (MDMA)	2,500
<i>Barbitúricos</i>	
Alobarbitol (5,5- Ácido Dialibarbitúrico)	300
Amobarbitol (Amital; 5-Etil-5-ácido Isoamilbarbitúrico)	1,000
Aprobarbitol	150
Barbitol (Barbitona; 5,5-ácido dietilbarbitúrico; Veronal)	1,250
Butalbarbitol	750
Butalbitol	300
Butetal	500
5,5 Difenilhidantoína (Fenitoína)	2,500
Pentobarbitol (Nembutal)	300
Fenobarbitol	1,500
Secobarbitol (Quinalbarbitona)	150
Talbutal	75
<i>Benzodicepinas</i>	
Alprazolam	75
Bromezepan	400
Clordiazepóxido	150
Clobazam	100
Clonazepam	300

PRUEBA DE DROGA	CONCENTRACIÓN (ng/mL)
Diazepam	100
Estazolam	500
Flunitrazepam	150
(+/-)Lorazepam	2,200
Lormetazepam	500
Nitrazepam	75
Nordiazepam	150
Oxazepam	300
Sulindac	7,500
Temazepam	100
Triazolam	1,500
Canabinoides (Tetrahydrocannabinol, THC)	
<i>Canabinol</i>	25,000
11 -Hidroxi-D9-Tetrahydrocannabinol	5,000
11-Nor-D8-Tetrahydrocannabinol-9 ácido carboxílico	50
11-Nor-D9-Tetrahydrocannabinol-9 ácido carboxílico	50
11-Nor-D9-Tetrahydrocannabinol-9 ácido carboxílico glucurónido	2,500
D8 -Tetrahydrocannabinol	20,000
D9 -Tetrahydrocannabinol	20,000
<i>Metabolito de cocaína</i>	
Benzoilecgonina	300
Cocaetileno	300
Cocaína (Benzoato éster metílico de ecgonina)	100
Metoclopramida	80,000
Procaína, Novocaína	75,000
Opiáceos	300
6-Acetil morfina	500
Codeína	100
Eserina (Fisostigmina)	15,000
Etil morfina	100
Heroína (Diacetil morfina)	500
Hidromorfona	2,000
Hidrocodona	1,250
Morfina	300
Morfina-3-b-D-Glucuronida	75
Nalorfina	500
Norcodeína	35,000
Oxicodona	75,000
Tebaína (Paramorfina)	13,000
Opiáceos	2000
6-Acetil morfina	1,000

PRUEBA DE DROGA	CONCENTRACIÓN (ng/mL)
Codeína	800
Etilmorfina	400
Heroína (Diacetilmorfina)	10,000
Hidromorfona	2,000
Hidrocodona	5,000
Morfina	1,600
Morfina-3-b-D-Glucuronida	2,000
Oxicodona	50,000
Tebaína (Paramorfina)	26,000
<i>Fenciclidina (PCP)</i>	
Fenciclidina	25
4-Hidroxi fenciclidina	90
Morfolin fenciclidina	625

Cuadro No.2 Falsos positivos ocasionados por otras drogas

Nota: Las drogas de esta lista son positivas solamente para la prueba de droga especificada.

SENSIBILIDAD

- 1) Concentraciones conocidas de las drogas se añadieron a orina normal, libre de drogas. Para cada dilución se hicieron diez (10) determinaciones en serie del analizando. La sensibilidad se define como la concentración que produce respuestas positivas en las 10 replicaciones.

DROGA-CONCENTRACIÓN PROMEDIO (ng/ml)	RESUMEN	Conc. ng/ml	Resultados (+/10)
Anfetamina 1000	Anfetamina	500	0/10
Barbitúricos 300		1000	8/10
Benzodiacepinas 300		1250	10/10
Canabinoides 50	Fenciclidina	12.5	0/10
Metabolito de cocaína 300		25	10/10
Metanfetamina 1000		37.5	10/10
Opiáceos, 300 ng/ml 300	THC	25	0/10
Opiáceos 2000 ng/ml 2000		50	9/10
Fenciclidina 25		62.5	10/10
Antidepresivos tricíclicos 1000	Cocaína	150	0/10
		300	9/10
		375	10/10
	Opiáceos (300ng)	150	1/10
		300	10/10
		375	10/10
	Opiáceos (2000ng)	1000	0/10
		2000	10/10
		2500	10/10
	Barbitúricos	150	0/10
		300	10/10
		375	10/10
	Benzodiacepinas	150	1/10
		300	10/10
		375	10/10
	Metanfetaminas	500	0/10
		1000	10/10
		1250	10/10
	Antidepresivos tricíclicos	500	0/10
		1000	9/10
		1250	10/10

Cuadro No.3 Resultados para la Sensibilidad del Test.

Ningún inmunoensayo que produce una sola respuesta relativa a la presencia de múltiples componentes en una mezcla, puede cuantificar con precisión la concentración de esos componentes.

PRECISIÓN

Comparando la prueba rápida con GC/MS a los límites indicados. Se comprobó que la prueba rápida (RAPID DRUG SCREEN™) está en correlación mayor al 99% con GC/MS a nivel de confianza de 95%

		RDS Pos/Neg	GC/MS Pos/Neg
Anfetamina	>650 ng/ml	32/0	40/0
	<650 ng/ml	0/58	
Barbitúricos	>150 ng/ml	40/0	40/0
	<150 ng/ml	0/50	
Benzodiacepina	>160 ng/ml	39/0	40/0
	<160 ng/ml	0/51	
Canabinoides	>33 ng/ml	38/0	40/0
	<33 ng/ml	0/52	
Cocaína	>225 ng/ml	38/0	40/0
	<225 ng/ml	0/52	
Metanfetamina	>625 ng/ml	40/0	40/0
	<625 ng/ml	0/50	
Opiáceos	>225 ng/ml	40/0	40/0
	<225 ng/ml	0/50	
Fenciclidina	>19 ng/ml	40/0	40/0
	<19 ng/ml	0/50	
Antidepresivos tricíclicos	>1000 ng/ml	40/0	40/0*
	<1000 ng/ml	0/50	

Cuadro No.4 Resultados para la Precisión del Test.

REPRODUCIBILIDAD

Se efectuaron estudios de reproducibilidad utilizando normas disponibles comercialmente. Cada norma se diluyó en orina normal, libre de drogas para obtener la concentración apropiada. Cada espécimen, se analizó cuatro veces al día, en duplicado, por cinco días consecutivos utilizando dos lotes distintos de RAPID DRUG SCREEN™.

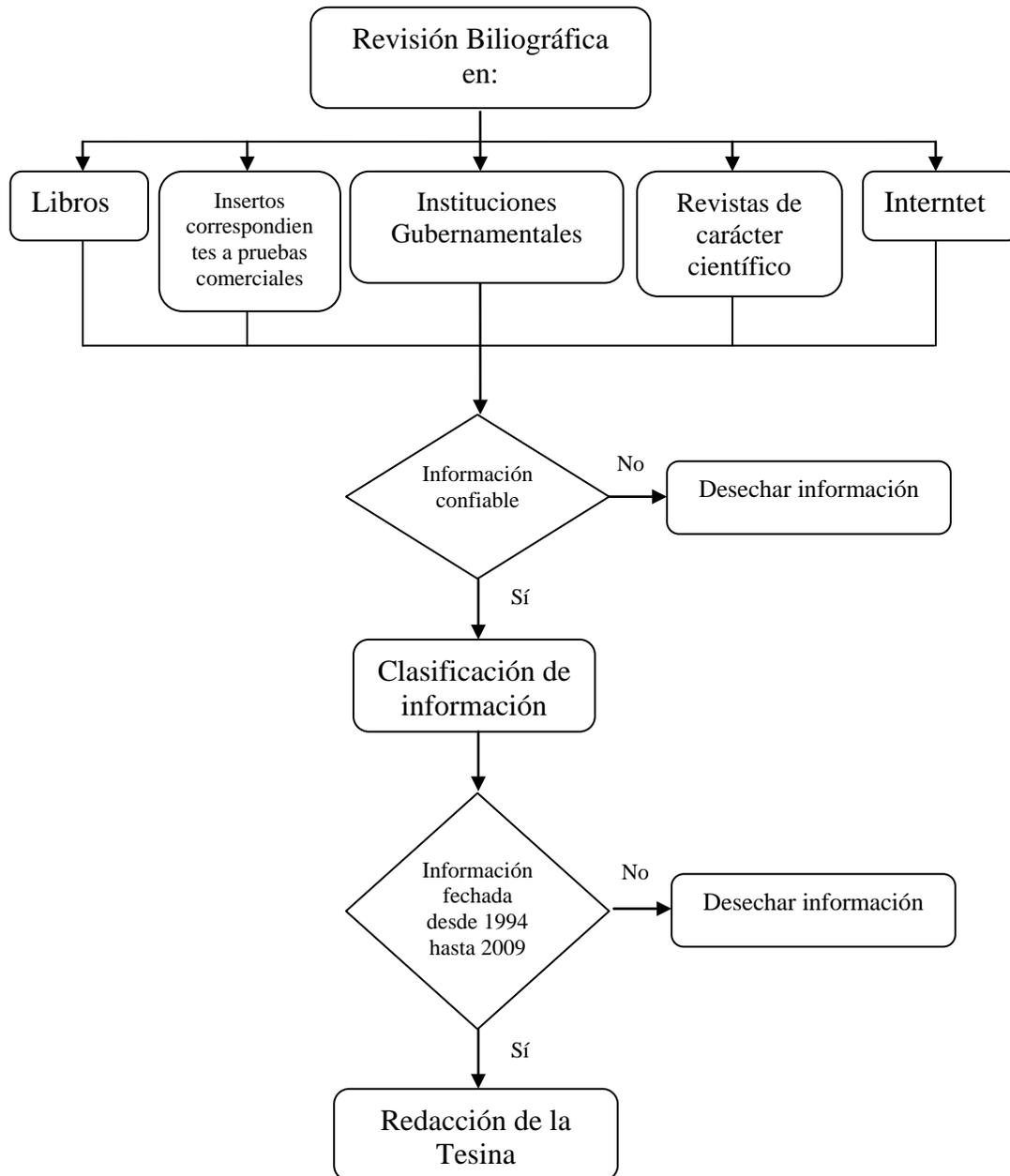
Tome nota de las siguientes excepciones:

1. Se probó para anfetamina con tres especímenes clínicamente metabolizados de orina, a concentraciones determinadas por GC/MS.
2. Se probó para benzodiacepina con tres lotes distintos
3. Se probó para antidepresivos tricíclicos usando orinas de control positivo y de control negativo. Cada una se probó cuatro veces al día, en duplicado, por cinco días.

Droga	Concentración	#	Resultados	Precisión
Anfetamina	0	40	40 neg	>99%
	1000	40	32 pos	>80%
	1250	40	40 pos	>99%
Barbitúricos	0	40	40 neg	>99%
	225	40	40 pos	>99%
	375	40	40 pos	>99%
Benzodiacepina	0	40	40 neg	>99%
	300	40	40 pos	>99%
	360	40	40 pos	>99%
Canabinoides	0	40	40 neg	>99%
	50	40	40 pos	>99%
	75	40	40 pos	>99%
Cocaína	0	40	40 neg	>99%
	300	40	36 pos	>90%
	375	40	40 pos	>99%
Metanfetamina	0	40	40 neg	>99%
	1000	40	40 pos	>99%
	1250	40	40 pos	>99%
Opiáceos 300 ng/ml	0	40	40 neg	>99%
	300	40	40 pos	>99%
	375	40	40 pos	>99%
Fenciclidina	0	40	40 neg	>99%
	25	40	40 pos	>99%
	32	40	40 pos	>99%
Antidepresivos Triciclicos	0	40	40 neg	>99%
	1000	40	36 pos	>90%
	1250	40	40 pos	>99%
Opiáceos 2000 ng/ml	0	40	40 neg	>99%
	2500	40	40 pos	>99%
	2000	40	40 pos	>99%

Cuadro No.5 Resultados para la Reproducibilidad del Test.

14.- DIAGRAMA DE FLUJO



15.- CONCLUSIONES:

El conocimiento de los aspectos más generales a tener en cuenta cuando de drogas de abuso se trata, permite comprender el porqué del considerable número de acciones encaminadas a prevenir el uso y abuso de tantas sustancias identificadas, capaces de modificar el comportamiento y psiquismo de cualquier ser humano que a ellas se exponga.

El presente trabajo contiene todos los datos importantes para tomar en cuenta al afirmar que un resultado proveniente de una prueba de detección de metabolitos de drogas de abuso es confiable.

Los metabolitos que con más frecuencia se detectan en las pruebas presuntivas para las principales drogas de abuso son: Anfetaminas (d-anfetamina sulfato), Barbituratos (secobarbitol), Benzodiazepina (oxazepam), Cocaína (benzoilecgonina), Canabinoides (11-nor-D9-THC-9-ácido carboxílico), Metanfetamina ((+) metanfetamina HCl), Opiáceos (morfina-3-P-D glucuronida), Fenilciclidina (fenilciclidina HCl) y Antidepresivos tricíclicos (nortriptilina).

Los métodos de tamizado son los más comunes para las pruebas presuntivas de identificación de metabolitos de las principales drogas de abuso en orina, los principales métodos son: Inmunoensayo enzimático (EIA), Radioinmunoensayo (RIA), Inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA), Cromatografía en capa fina (TLC), Inhibición de aglutinación de látex, EMIT (enzyme multiplied technique) e Inmunocromatografía.

El método más adecuado para pruebas de tamizaje es el Inmunoensayo de tipo competitivo, el cual consiste en un inmunoensayo de flujo lateral de una sola etapa para la detección simultánea de analitos.

Los parámetros que se evalúan para garantizar resultados confiables son:

- Estudios de Interferencia y Reacción Cruzada (Singularidad).
- Sensibilidad
- Precisión
- Reproducibilidad

Así mismo se incluye una línea control que indica que los reactivos del dispositivo están presentes y funcionando para garantizar el correcto desempeño de la prueba.

Afortunadamente la marca utilizada por la clínica que brinda este servicio a los choferes de transporte público en el Distrito Federal, en su inserto provee de toda la información necesaria para utilizar dicho producto con la certeza de que el resultado será confiable.

Sin embargo ésta marca es la única que brinda toda la información pertinente, ya que marcas utilizadas en otras clínicas únicamente proporcionan información de

los puntos de corte, omitiendo estudios de sensibilidad, interacciones con fármacos, etc.

Así pues se presentaron los lineamientos necesarios para validar una prueba que no proporcione toda la información necesaria con la finalidad de brindar un apoyo a los laboratorios que no cuenten con pruebas cuyo inserto mencione todos los estudios pertinentes que se le hicieron al producto.

El conocer los lineamientos que se utilizan para validar una prueba como lo es la prueba de screening para drogas de abuso, nos permite utilizarla como recurso en un proceso legal sin temor a cometer errores correspondientes a la fase analítica.

Obviamente, la preocupación y ocupación de nuestro Estado en la lucha contra este flagelo, la participación consciente de los profesionales y técnicos relacionados con las tareas de carácter preventivo que se llevan a cabo y, finalmente, la divulgación que en el seno de la familia -- como eslabón más cercano al problema -- debe desarrollarse, habrán de conducir al éxito en esta lucha.

17.- GLOSARIO DE SIGLAS

CICAD: Comisión Internacional para el Control del Abuso de Drogas

CONADE: Comisión Nacional de Cultura Física y Deporte

DOM: 2'5-dimetoxi-4-metilanfetamina

EIA: Inmunoensayo Enzimático

EMA: Entidad Mexicana de Acreditación

EMIT: Entume Multiplied Technique

FPIA: Inmunoensayo de polarización de fluorescencia

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia o *High performance liquid chromatography*

ISO: International Organization for Standardization

LSD: Dietilamida de ácido lisérgico, LSD-25

MDA, MDMA: *3,4-metilendioximetanfetamina*, éxtasis

MFPP: Opioides de diseño piperidínicos

MFTP: Opioides de diseño piridínicos

NIDA: Instituto Nacional para el Abuso de Drogas de los Estados Unidos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PGJ: Procuraduría General de Justicia

RIA: Radioinmunoensayo

SNC: Sistema Nervioso Central

TLC: Cromatografía en capa fina

UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México

WADA: World Antidoping-Agency

18.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez O, Manual de Toxicología para la carrera de Q.F.B., 1ªed. México:UNAM, FES-Cuautitlán; 2001.
2. Goodman GA. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10ªed. México: Panamericana, 1998.
3. Pérez CM, Martínez Cr, Pérez CE, Detección de drogas de abuso en orina y sus adulterantes, Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 2007, 19:19-24.
4. Skoog, DA, Fundamentos de Química Analítica, 4ª ed. España: 1998,.Reverte, S.A., 1998
5. Pomilio AB, Vitale AA, Técnicas para determinación cuali/cuantitativa de drogas de abuso en fluidos biológicos, Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 2006; 40 (003): 347-382
6. Villanueva, C. E. Gisbert Calabuig Medicina Legal y Toxicología, 6ªed.España: Masson, 2004
7. Kalina E. Adolescencia y drogadicción. 4ª ed. MéxicoLimusa, 1998.
8. Lorenzo P, Ladero JM.Drogodependencias: Farmacología, Patología, Psicología, Legislación, 2ªed, España: Medica Panamericana, 2003.
9. Toxicología:Determinación de drogas de abuso, Aula Permanente de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Mojácar 2009.
- 10.Chavez. MI, Solís A, Drogas y pobreza. 6ªed, México:Panamericana, 1977.
- 11.Reglamento de la Ley Orgánica de la Procuraduría General de Justicia del Estado de Baja California. Publicado en el Periódico Oficial No.28, Tomo CVI, Sección III, 2 de Julio de 1999.
- 12.United Nations Internacional Drug Control Programme. Monograph: Recommended guidelines for quality assurance and good laboratory practices. New York: United Nations; 1995.
- 13.Comisión Nacional del Deporte.
- 14.Diccionario de La Lengua Española. Real Academia Española. 22ª ed, España 2001.
- 15.Detección de drogas de abuso en orina y sus adulterantes. Pérez Mayoral L., Pérez Campos E., Martínez Cruz R., LABORAT-acta, Vol.19. Núm.1, México, 2007.
- 16.http://latinoamerica.abbottdiagnostics.com/ciencia/pdf/1_d.pdf (consulta el 31 de enero del 2010)
- 17.Itziar Ruis Sánchez,I, Trullols E, VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS CUALITATIVOS, Grupo de Quimiometría y Cualimetría. Departament de Química Analítica i Química Orgànica. Universitat Rovira i Virgili. PI. Imperial Tàrraco, 1, 43005 Tarragona Identificación de drogas de abuso en orina, 2007.
- 18.Remington, GA, Remington Farmacia. 20ªed, Argentina: Medica Panamericana, 2003.
- 19.Department of Health an Human Services. Mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs. Fed Regist 1988;53:11970-89.
- 20.Department of Health an Human Services. Mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs. Fed Regist 1994;59:29908-31.

21. Department of Health and Human Services. Mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs. Fed Regist 1997;62:51118-20.
22. Comisión Nacional del Deporte. México; 2009 (consulta el 19 de septiembre del 2009). Disponible <http://www.conade.gob.mx/antidoping>
23. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Panorama global sobre el consumo de drogas en el mundo y en las Américas, Secretaría General de la Organización de Estados Americanos, Washington, D.C.
24. Identificación de drogas de abuso en orina, LABORAT-acta, Vol.19. Núm.1 2007.
25. Toxicología: Determinación de drogas de abuso, Aula Permanente de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Mojácar 2009.
26. Guía de Inmunoensayos (consulta el 19 de noviembre del 2009) Disponible. http://latinoamerica.abbottdiagnostics.com/ciencia/pdf/1_d.pdf
27. Guía de operación que regirá a los prestadores de centros de capacitación, para la impartición del curso básico y de actualización para los operadores del servicio de transporte público colectivo de pasajeros, carga y obtención de la licencia de tarjetón tipo "C", "D" y "E", que aparece en la Gaceta Oficial del Distrito Federal. 29 de Enero del 2007. Número 24.
28. Lowinson, Pedro Ruíz, Roberts D. Millman, Substance abuse: A comprehensive textbook. Third edition. 2005.
29. Inserto de **RAPID DRUG SCREEN™**, 2004.
30. Moore PD, Jefferson WJ. Manual de Psiquiatría Médica, 2ª ed. España, Elsevier, 2005
31. Pascual Simón JR, Fernández Rodríguez BL. Consideraciones generales sobre drogas de abuso. [artículo en línea]. MEDISAN 2002;6(4) <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol6_4_02/san11402.htm> [consulta: 25 de Septiembre del 2010].