



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD PARA LA DETECCIÓN DE METABOLITOS DE DROGAS DE ABUSO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUIMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

GILBERTO AVELLANEDA HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:

QFB MARIA DEL ROSARIO BENÍTEZ VELÁZQUEZ



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2,3
MARCO TEORICO	4-9
Antecedente, 4	
Norma o lineamiento internacional ,5	
Norma extranjera, 5	
CARACTERISTICAS DE LA ACREDITACIÓN	10-17
Interpretación y alcances de los estándares (requisitos) ,11	
Requisitos de un programa de acreditación, 12	
PREVALENCIA DE CONSUMO	17-20
Variaciones por tipo de droga ilegal, 18	
Prevalencia total, anual del uso de drogas ilegales, 19	
Prevalencia del uso de drogas por grupos de edad, 19	
Características de los usuarios de drogas ilegales, 20	
Características de los usuarios de drogas medicas, 20	
TENDENCIAS DE CONSUMO DE DROGAS	21-22
Tendencias del consumo de sustancias: Uso en el último año, 21	
Tendencias del consumo de drogas médicas fuera de prescripción: Uso en el último año, 21	
Tendencias en el consumo de drogas, 22	
DROGAS DE ABUSO	23-52
Dietilamina del ácido lisérgico (LSD-25), 23	
Farmacocinética, 23	
Lugar y mecanismo de acción, 23	
Tolerancia y dependencia, 25	
Toxicidad, 25	
Mescalina, 26	
Origen y química, 26	
Farmacocinética, 26	
Anfetamina, 28	
Farmacología, 29	
Farmacocinética, 30	

Cannabis, 31

Origen y química, 31

Estructura, 31

Farmacocinética, 32-33

Mecanismo de acción, 33

Acciones farmacológicas

(Efectos psicológicos, efectos sobre el sistema nervioso central, aparato cardiovascular, otros efectos, tolerancia y dependencia, toxicidad, 34

Fenciclidina, 34

Estructura, 34

Farmacología, 36

Farmacocinética, 36

Benzodiazepinas 37

Origen y química...37

Estructura, 37

Farmacocinética, 38

Farmacodinamia, 40,41

Toxicidad, 42-43

Barbituricos, 43

Estructura, 44

Farmacocinética, 45

Toxicidad, 45

Cocaína, 45,46

Farmacología....47

Farmacocinética...48

Opiáceos, 49

Farmacología, 49, 50

Estructura, 51

Farmacocinética y metabolismo, 51

Acciones farmacológicas, 52

DETECCION DE CONSUMO DE DROGA.....53

APEGO A LOS REQUISITOS TÉCNICOS DE LA NMX-EC-15189-IMNC- 2006.

APLICADOS PARA LA DETECCIÓN DE METABOLITOS DE DROGAS DE

ABUSO.....54,55

Manejo de los elementos de ensayo y calibración....54,55

CADENA DECUSTODIA.....55,56

Recolección de la muestra, 56

Identificación de las muestras, 56,57

Etiquetado, 57

METODOS DE ADULTERACIÓN.....57-64

Adición de químicos, 58
Daños al contenedor, 59
Adición de jabón, 59
Adición de agua, 59
Orina sustituida, 59
Exceso de consumo de agua, 59
Beber vinagre, 59
Precauciones, 60
Control de la integridad de la muestra, 60
Análisis de la integridad de la muestra (pH , temperatura, gravedad específica, apariencia)...60,61
Manejo después de la recolección, 61
Seguridad, 61
Empaque, 61
Transporte, 62
Lista de verificación para manejo de muestras, 62
Sitio de recolección, 62
Transporte, 63
Laboratorio, 63
Resultados, 64
Cliente originador, 65

SELECCIÓN DE METODOS DE ANALISIS.....65-66

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS DE ENSAYO...66-71

Control de calidad interno, 67
Aseguramiento de calidad, 67
Estadística, 67
Límites de confianza, 68
Participación en ensayos de aptitud, 68
Test de desempeño (Proficiency Test), 69
Encuestas abiertas, 69
Encuestas ciegas externas, 69
Encuestas ciegas internas, 70
Instalaciones y condiciones ambientales, 71

LISTA DE REQUERIMIENTOS PARA MONITOREO DE DROGAS.....72

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....73-77

Razones para positivos, 74
Confirmación, 74
Aspectos de interpretación (marihuana, anfetaminas, opiáceos, codeína, antidiarreicos), 74-77
Precauciones en la interpretación (cocaina), 77
Interpretación y revisión médica, 78

INFORME DE RESULTADOS.....	78-81
Causas de incertidumbre de medida, 79	
Definición incompleta del componente de estudio, 79	
Variabilidad de la fase premetrología, 79	
Incertidumbre de medida de los valores de los calibradores, 80	
Variabilidad en la reconstitución de los calibradores liofilizados, 80	
Falta de conmutabilidad de los calibradores, 80	
Inadecuación de la función de calibración, 80	
Presencia de magnitudes influyentes, 80	
Imprecisión interdiaria del procedimiento de medida, 80	
Redondeo de resultados, 80	
Estimación de la incertidumbre, 81	
OPINIONES E INTERPRETACIONES.....	82
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	83
OBJETIVOS.....	84
METODOLOGIA.....	85
PRUEBAS DE ESCRUTINIO.....	86-93
Especificidad, 87	
Sensibilidad, 87	
Valor umbral (cut-off), 88	
Coeficiente de variación, 88	
Coeficiente de variación, 88	
Carry –over o arraste, 88	
Rapidez de análisis, 88	
Exactitud, 88	
Confiabilidad, 89	
Precisión, 89	
Interferencias, 89	
Reactividad cruzada, 89	
Falso positivo, 90	
Presuntivo positivo, 90	
Falso negativo, 90	
Inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA), 90,91	
Radioinmunoensayo (RIA), 91,92	
Enzimoimmunoensayo (EIA), 92,93	
Importancia y características de los métodos de confirmación, 93,94	
PRUEBAS CONFIRMATORIAS.....	94-98
Cromatografía de gases-espectrometría de masas GC-MS, 94-96	
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), 96,97	
Cromatografía en capa fina (TLC), 97,98	

EJEMPLOS DE ENSAYO ESPECIFICOS PARA METABOLITOS DE DROGAS DE ABUSO.....	99-113
Anfetaminas, 99	
Métodos analíticos, métodos inmunoquímicos, cromatografía en capa fina (TLC) , Espectrofotométrica, cromatografía de gases/ Espectrometría de masas (GC/MS), Cromatografía liquida de alta resolución (HPLC),	99-101
Barbituricos, 101	
Métodos analíticos, métodos inmunoquímicos, cromatografía en capa fina (TLC), Espectrometría, cromatografía de gases/Espectrometría de masas (GC/MS) , Cromatografía liquida de alta resolución (HPLC),	101-103
Benzodiazepinas, 103	
Métodos analíticos, métodos inmunoquímicos, cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de gases, Cromatografía liquida de alta resolución (HPLC),	103-104
Cannabinoides, 104	
Métodos analíticos, métodos inmunoquímicos, cromatografía en capa fina TLC), cromatografía / espectrometría de masas (GC/MS) ,Cromatografía de gas liquida (GLC),	104-106.
COMPARACIÓN DE MÉTODOS.....	107
Cocaina, 107	
Métodos de detección, métodos inmunoquímico, cromatografía en capa fina (TLC), Cromatografía de gases (GC), cromatografía liquida a alta resolución (HPLC),	107-108
Fenciclidina (PCP), 108	
Métodos analíticos, métodos inmunoquímicos, técnica cromatográfica,	108,109
Opiaceos, 109	
Métodos inmunoquímicos, métodos cromatográficos...	109-110
PRUEBAS COMERCIALES.....	111-112
Principio,	112
Interpretación de resultados,	113
Procedimiento de la prueba,	113
ANALISIS DE RESULTADOS.....	114
CONCLUSIONES.....	115
GLOSARIO.....	116-119
BIBLIOGRAFIA.....	120-122
EJEMPLO DE FORMATO DE CADENA DE CUSTODIA.....	123
ANEXO PROCESO DE ACREDITACIÓN.....	124

1. RESUMEN

En la presente investigación se elaboró un documento con la pretensión de reunir los requerimientos mínimos necesarios para que un laboratorio pueda garantizar la calidad de los resultados emitidos, esto enfocado a la detección de metabolitos de drogas de abuso. Por tanto la presente es una guía para los laboratorios donde se realiza este tipo de estudios o en aquellos en donde se pretenda implementar un programa de detección de drogas. También se busca que los laboratorios aspirantes a obtener una acreditación se evalúen previamente utilizando esta guía.

Para elaborar la guía se tomo como base la NMX-EC-15189-IMC2006 que especifica los requisitos sobre la competencia técnica para el tipo de ensayos realizados en el laboratorio, es decir, se aplicaron los requisitos técnicos mencionados en la cláusula 5 de dicha norma para garantizar la calidad en la detección de metabolitos drogas de abuso. Además la EMA (Entidad Mexicana de Acreditación) toma como base dicha norma para acreditar los laboratorios es decir, si un laboratorio de ensayo cumple con los requisitos aquí expuestos podrá acercarse a dicha entidad e iniciar los tramites de acreditación, o bien monitorear sus procesos y proporcionar confianza en que se cumplirán los requisitos de la calidad.

2. INTRODUCCIÓN

El apego a regulaciones, normas o especificaciones técnicas, es de una importancia incuestionable para proteger la salud y seguridad de los consumidores, y es útil para comprobar la calidad de los productos o servicios que se ofrecen.

Vale la pena destacar que hoy, la tendencia mundial es asegurar que los laboratorios demuestren su confiabilidad, es decir, los laboratorios deben operar bajo un sistema de calidad conforme a los requisitos indicados en las normas nacionales e internacionales vigentes, sean independientes o formen parte de una organización.

Algunos laboratorios de química legal en la actualidad se encuentran certificados o en vía de certificación. De acuerdo a la Ley Federal de Metrología y Normalización, la certificación se puede entender como un procedimiento por el cual se asegura que un producto, proceso, sistema o servicio se ajusta a las normas, lineamientos o recomendaciones de organismos dedicados a la normalización ya sea a nivel nacional o internacional. En el mundo y por supuesto en un laboratorio de química legal, la experiencia más común es la certificación ISO 9000:2000, pero esta no es suficiente para que un laboratorio como el de química legal con las necesidades y repercusiones legales demuestre que cumple con los procedimientos necesarios para emitir resultados oportunos y confiables.

Los laboratorios acreditados garantizan la calidad de sus servicios, sus procedimientos se apegan estrictamente a las normas nacionales e internacionales vigentes. Su sistema de calidad y administración ha sido escrupulosamente evaluado a través de una entidad imparcial (tercera parte) que realiza su labor de manera objetiva y transparente anteponiendo la capacidad técnica.

Con estos antecedentes se reunieron los requisitos técnicos necesarios, para comprobar la calidad de los estudios realizados, y de manera particular en la detección de metabolitos de drogas de abuso, parte importante de un laboratorio de química legal.

Los requisitos técnicos necesarios se encuentran citados en la norma NMX-EC-15189-IMC2006, tiene como equivalencia internacional la norma ISO 15189 la cual es tomada como referencia para acreditar laboratorios por parte de la EMA (Entidad Mexicana de Acreditación).

La detección de drogas de abuso es fundamental para un laboratorio de química legal, ya que una gran cantidad de hechos delictivos se realizan bajo los efectos de alguna droga. Los laboratorios proporcionan una asistencia médico-legal, por lo tanto deben garantizar la calidad de los resultados emitidos, es decir, disminuir los factores que pongan en duda los resultados y como consecuencia brinde condiciones para apoyar un dictamen emitido por los peritos químicos.

La presente investigación reúne los requerimientos mínimos necesarios para el aseguramiento de la calidad de los laboratorios donde se realice la determinación de metabolitos de drogas de abuso. También puede servir como una guía para laboratorios que deseen obtener la acreditación. Los laboratorios se pueden evaluar previamente para verificar si cumplen con los requerimientos necesarios, específicamente en la detección de metabolitos de drogas de abuso.

3. MARCO TEORICO

3.1 Antecedentes

Es un hecho conocido en nuestro país la implementación de los Programas de Reforma del Sector Salud, y Nacional de Normalización, ejercidos por diversas Secretarías de Estado desde el sexenio pasado, primordialmente por la Secretaría de Salud. Con ello se han aplicado una serie de cambios consistentes en el estudio y promoción de instrumentos legales en la que todos los involucrados en el proceso de atención a la salud, productores, industriales, comerciantes y prestadores de servicios deben cumplir para otorgar a los integrantes de la sociedad productos y servicios de calidad, seguros efectivos conforme los ordenamientos indicados en las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) y normas mexicanas, de carácter opcional (NMX), para ajustarse a los procedimientos de normalización.^{1,2}

La 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.^{3,4}

Los principios básicos en el proceso de normalización son: representatividad, consenso, consulta pública, modificación y actualización.^{3,4}

Este proceso se lleva a cabo mediante la elaboración, expedición y difusión a nivel nacional, de las normas que pueden ser de tres tipos principalmente:³

a) Norma oficial mexicana. Es la regulación técnica de observancia obligatoria expedida por las dependencias normalizadoras competentes a través de sus respectivos Comités Consultivos Nacionales de Normalización, de conformidad con las finalidades establecidas en el artículo 40 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización (LFMN), 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 le refieran a su cumplimiento o aplicación.

b) Norma mexicana. Es elaborado por un organismo nacional de normalización, o la Secretaría de Economía en ausencia de ellos, de conformidad con lo dispuesto por el artículo 54 de la LFMN (Ley federal de metrología y normalización) , en los términos de la LFMN, que prevee para 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.

c) Normas de referencia. Elaborada por las entidades de la administración pública de conformidad con lo dispuesto por el artículo 67 de la LFMN, para aplicarlas a los bienes o servicios que adquieren, arrenden o contratan cuando las normas mexicanas o internacionales no cubran los requerimientos de las mismas o sus especificaciones resulten obsoletas o inaplicables.

Dentro del proceso de normalización, para la elaboración de las normas nacionales se consultan las normas o lineamientos internacionales y normas extranjeras, las cuales se definen a continuación:

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

Norma extranjera: Es la norma que emite un organismo o dependencia de normalización público o privado reconocido oficialmente por un país.¹

Al contar con los lineamientos y directrices se puede comprender que en la sociedad actual, existen diversos mecanismos para demostrar al usuario la calidad de los productos o servicios.⁵

El primer nivel en este proceso es la autorización legal, es decir, el apego a las normas oficiales mexicanas. La exigencia legal es diversa en todo el mundo, en algunos países este primer nivel realmente presenta exigencias notables. Aunque en la práctica de hoy tienen las bases jurídicas para que la autorización legal sea por sí misma una garantía de calidad de los servicios, la experiencia en el mundo señala que este nivel no basta.⁵

El segundo nivel es la certificación. Según la ley federal de metrología y normalización, la certificación es el “procedimiento por el cual se asegura que un producto, proceso sistema o servicio se ajusta a las normas o lineamientos o recomendaciones de organismos dedicados a la normalización nacional o internacional”⁶ De este modo para la certificación se requieren dos elementos; una norma cuyo cumplimiento se certifica, y este autorizado, es decir acreditado, para certificar el cumplimiento⁵. En el mundo y por supuesto en el caso de los laboratorios de química legal, la experiencia más común es la de la certificación ISO 9000.⁷ Cuando un laboratorio obtiene una certificación ISO 9000 debe entenderse que el sistema de calidad del laboratorio ha demostrado cumplir con la norma. De acuerdo a los datos publicados por la Dirección General de Normas de la SECOFI, en México hay diversas instituciones para certificar el cumplimiento de la normas ISO.⁸

Finalmente el tercer nivel es el de la acreditación. Este es el más alto grado de reconocimiento pues, según la ley Federal de Metrología y normalización, la acreditación es el "acto por el cual una entidad de acreditación reconoce la competencia técnica y confiabilidad de los organismos de certificación, de los laboratorios de prueba, de los laboratorios de calibración y de las unidades de verificación para evaluar la conformidad"⁶. En México la actividad de acreditación la ejercen de modo exclusivo la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA).^{5,9}

En resumen, la acreditación reconoce la competencia técnica de una organización en la realización de una actividad concreta; la certificación reconoce la conformidad en el funcionamiento de un producto, un proceso o un sistema en base a la NMX-EC-15189-IMC2006.^{9,10}

La acreditación de los laboratorios de análisis contribuye a la mejoría continúa de la calidad de sus servicios. La calidad es un concepto relativamente subjetivo en el cual lo importante es armonizar las expectativas de los clientes, con las especificaciones de las estructuras y los procesos, con términos de efectividad, eficiencia y eficacia. Dado que no es posible mejorar o que no ha sido controlado, medido, definido y documentado, tampoco es posible evaluar la calidad de los laboratorios sin un marco de referencia válido en términos de amplitud y profundidad.¹¹

La participación en los procesos de acreditación es decisión de la dirección de cada laboratorio y, por tanto, debe ser accesible a todos los establecimientos debidamente registrados y habilitados por las autoridades nacionales del país.^{12, 13}

El propósito de la acreditación es formalizar el reconocimiento, por un ente independiente la calidad de sus servicios y productos. El sistema de garantía de calidad comprende un programa total de normas y procedimientos para asegurar de manera continua que los servicios, productos o resultados finales son confiables, pertinentes y oportunos.¹²⁻¹⁶

Los componentes básicos de los sistemas de garantía de calidad son el control de calidad interno, la evaluación externa del desempeño, las auditorías y la educación continua. Se incluyen también la bioseguridad y el mantenimiento de equipos e infraestructura.

El control de calidad interno va más allá de la inclusión de materiales con valores conocidos en cada una de las pruebas que se efectúan en el laboratorio. Entendemos como control de calidad al conjunto de acciones aplicadas antes, durante y después de la ejecución de cada prueba para asegurar que los resultados, son confiables. El instrumento primario para la aplicación del control de calidad está constituido por los manuales de procedimientos técnicos y administrativos.^{12,13}

Se entiende como procedimiento a la descripción precisa, concisa y clara del material, equipo, condiciones, actividades y requerimientos para obtener un producto o un servicio de una calidad definida. Inicialmente, los manuales de procedimientos deben ser preparados en cada uno de los laboratorios por el personal responsable de ejecutar las tareas descritas, revisadas por los superiores y autorizados para su uso por la dirección técnica. El manual de procedimientos es un instrumento de suma utilidad para la capacitación de personas y para facilitar las auditorías. Los procedimientos deben ser revisados periódicamente y modificados de acuerdo a las necesidades del laboratorio.^{12,13}

La evaluación externa de la calidad es un sistema de comparación retrospectivo y objetivo de los resultados de diferentes laboratorios por medio de un ente externo independiente. Las evaluaciones externas deben ser complementadas con las auditorías, que son exámenes sistemáticos e independientes para comprobar si las normas, y procedimientos en vigor se están aplicando según los requerimientos preestablecidos en todas las etapas de las cuales depende la confiabilidad de los resultados liberados. Si los resultados de la evaluación externa de la calidad o los informes de las auditorías demuestran debilidades del sistema es necesario establecer medidas para corregir o eliminar con la mayor eficiencia posible los factores que las determinan.

Los requisitos preestablecidos se conocen como estándares, son documentos preparados por consenso para el uso general y repetido con el objeto de entregar servicios, productos o resultados de una calidad determinada en un contexto dado. En resumen, las auditorías requieren de la existencia previa de normas, manuales de procedimientos y estándares, así como de registros de las actividades realizadas en el laboratorio.^{12,13}

Un concepto central en la garantía de la calidad es que el personal (profesional, técnico, administrativo y de apoyo) del laboratorio, debe estar capacitado para realizar las funciones asignadas y, por tanto, la educación continua debe ser considerada en los programas de garantía de calidad. La acreditación de establecimientos y la certificación del personal contribuye a la mejora continua de la calidad.^(12,13,17-,20)

La protección que el personal y de las instalaciones físicas y equipos son elementos que deben incluirse en los programas de garantía de calidad en los laboratorios. Así mismo, el conjunto de intervenciones en equipos para garantizar o restablecer los parámetros de funcionamiento establecido por el fabricante durante su vida útil deben ser descritas en el manual de mantenimiento.^{12,13}

Como se ha mencionado para reconocer formalmente que un laboratorio ha implementado el sistema de garantía de calidad, es necesario una entidad independiente, debidamente reconocida por las autoridades competentes. Esta entidad o unidad es la responsable de publicar una guía de acreditación nacional, ofrecer y reconocer programas de evaluación externa de la calidad y realizar auditorías. Para esta última función es necesario que exista la guía de evaluación y los estándares nacionales.^{12,13}

En México actualmente existe solamente una entidad que cumple con estos requisitos (Entidad Mexicana de Acreditación), esta entidad cuenta con un manual de procedimientos de evaluación y acreditación de laboratorios de calibración y/o ensayo (pruebas) con base en la norma NMX-EC-15189-IMNC-2006 (en el ANEXO II se ejemplifica el procedimiento de acreditación) y elaboró una política para los ensayos de aptitud con base en el proyecto de la norma NMX-EC43/1-IMNC-2000 (ISO/IEC Guide 43-1: 1997) "Ensayos de aptitud por comparaciones inter laboratorios. Parte 1. Desarrollo y funcionamiento de programas de ensayos de aptitud".²¹

Los estándares nacionales adoptados por consenso de los usuarios o miembros, deben estar basados en los estándares internacionales preparados por la International Standard Organization (ISO) y debe cubrir las etapas del trabajo de laboratorio que influyen en la calidad de los resultados, productos servicios es decir, la etapa pre-analítica, analítica y la post-analítica.^{12,13}

Los estándares nacionales deben cubrir la estructura, el funcionamiento, los resultados y los registros. Estos estándares o requisitos se marcan claramente en la norma que la EMA toma como base para la acreditación.

3.2 Características de la acreditación

La acreditación debe ser voluntaria, no es un mecanismo de carácter obligatorio. El procedimiento de acreditación debe ser accesible, para que la mayoría de los laboratorios puedan optar por ser acreditados, sin necesidad de grandes inversiones. La acreditación es temporal se accede por un determinado tiempo (1 a dos años). Cuando se modifican las condiciones de funcionamiento y por tanto la calidad de los resultados, deben realizarse nuevas evaluaciones de acreditación .^{12, 13}

Es necesario contemplar todos los factores que influyen en la calidad, los resultados analíticos en particular, por lo que el laboratorio debe contar con una activa participación en programas de evaluación externa e interna de la calidad. Los programas de acreditación son graduales en su implementación. Se parte de un sistema no controlado a un sistema con ciertas normas de funcionamiento, se debe comenzar con estándares o requisitos más permisivos al principio y gradualmente ser mas exigentes.^{12,13}

3.2.1 Fundamento del programa de acreditación

Teniendo en cuenta la definición, alcances y características de la acreditación, se ha propuesto el presente programa de acreditación.^{12,13}

El procedimiento de acreditación contiene estándares de evaluación; estructura, procesos y resultados.^{12,13,15,22}

Estructura

Comprende los recursos humanos, planta física y equipamiento con un criterio de funcionalidad. No pretende ser un ordenador de complejidad, está basado fundamentalmente en las normas fijas por la legislación en el país, necesidades y posibilidades del laboratorio.

Proceso

Se refiere a las operaciones y procedimientos realizados en los laboratorios para obtener resultados adecuados. Se evalúan procesos operativos, técnicos y administrativos haciendo hincapié en normas de bioseguridad, procedimientos de envío de muestras, controles internos de calidad, registro y archivo de los resultados.

Resultado

Aspecto de los estándares para asegurar la confiabilidad de los métodos analíticos y de los resultados obtenidos.

Los programas de evaluación externa de la calidad (PEEC) de los diferentes países contribuyen a alcanzar estos estándares.'

La gradualidad de las exigencias de los PEEC está en función de las respuestas del conjunto de laboratorios participantes en dicho programa y a los logros obtenidos.

3.3 Interpretación y alcances de los estándares (requisitos)

El presente documento pretende reunir los requisitos mínimos que un laboratorio debe cumplir para obtener una acreditación. Los estándares mencionados deben ser interpretados según los conceptos y alcances descritos en la siguiente página.^{12,13}

En la primera columna se mencionan los requisitos. En la segunda se amplían y aclara el texto de dichos estándares o requisitos de manera para interpretar su alcance. Finalmente en la última columna se describe la información que debe estar disponible en los laboratorios y los puntos a verificar por los evaluadores (Cuadro 1).

Con esta descripción se pretende que los laboratorios se evalúen, antes de solicitar la acreditación, con el fin de saber si cumplen con los requisitos.^{12,13}

Cuadro 1.-Requisitos de un programa de acreditación

REQUISITOS	ACLARACIÓN DEL TEXTO	INFORMACIÓN DISPONIBLE EN EL LABORATORIO
I. ESTRUCTURA		
1. Habilitación		
1.1 El laboratorio cuenta con la habilitación de la autoridad sanitaria.	El laboratorio de química legal estará habilitado por la autoridad sanitaria.	Copia de la disposición administrativa de la habilitación
1.2 Dirección técnica. 1.2.1 El servicio de Laboratorio está bajo la dirección Técnica de los Profesionales autorizados que cumplen los requisitos legales.	El director técnico estará reconocido por la autoridad sanitaria. Debe tener título habilitante según la legislación.	Exhibirá título original copia certificada.
1.3 Técnicos 1.3.1 En el laboratorio se desempeñan técnicos con diplomados o que han recibido el entrenamiento necesario para el buen desarrollo de las tarea que realizan.	Los técnicos con diplomados tendrán título o certificado extendido por la autoridad educacional respectiva. Se especificará el nivel académico alcanzado.	Copia certificada de título o certificado de estudios. Nomina completa de personal técnico involucrado y sus responsabilidades.
1.4 Personal administrativo 1.4.1 El laboratorio cuenta con el personal administrativo para un buen desempeño, o el profesional desempeña esas tareas.	De acuerdo a las características de los laboratorios, se observará la necesidad de personal administrativo y la capacitación que éste necesita.	Registro del personal y horario que cumple mediante plantilla laboral o declaración del director técnico.
2. PLANTA FÍSICA		
2.1 El laboratorio cumple las normas legales que están establecidas por autoridad competente en lo referente a la planta física.	Debe cumplir al menos con lo establecido por la legislación.	Planos de habilitación si los tuviera. En caso contrario se verificará <i>in situ</i> .

REQUISITOS	ACLARACIÓN DEL TEXTO	INFORMACIÓN DISPONIBLE EN EL LABORATORIO
<p>2.2 Condiciones ambientales de laboratorio</p> <p>2.2.1 Las condiciones ambientales destinadas al laboratorio tienen una dimensión adecuada a las necesidades del establecimiento permitiendo un desempeño óptimo del personal y del equipo utilizado.</p>	<p>El ambiente del laboratorio propiamente dicho tendrá las dimensiones en función del número de muestras procesadas, personal que se desempeña y equipo disponible.</p>	<p>Se verificará el funcionamiento en una jornada normal de trabajo en función de las muestras procesadas.</p>
<p>2.3 Existen mesas de trabajo suficientes, construidas en material impermeable, resistente a ácidos y álcalis y convenientemente localizadas para manejar con eficiencia las muestras y para almacenar equipos y reactivos.</p>	<p>Se observará que la circulación en el laboratorio resulte acorde a número de muestras, espacio disponible, personal y equipo que lo componen.</p>	<p>Se verificará el funcionamiento en una jornada normal de trabajo en función de las muestras procesadas.</p>
<p>3. Equipo y reactivos</p>		
<p>3.1 El laboratorio cumple con los requisitos legales en materia de equipamiento y reactivos.</p>	<p>Se observará el cumplimiento de la legislación vigente.</p>	<p>Listado de funcionamiento y reactivos.</p>
<p>3.2 Los equipos y reactivos son apropiados para los exámenes brindados.</p>	<p>Se observará la adecuada relación entre equipos reactivos y pruebas demandadas.</p>	<p>Se verificará fechas de vencimiento de los reactivos in situ.</p>
<p>3.3 El equipo se encuentra en condiciones de uso y con el mantenimiento necesario.</p>	<p>Se observará mantenimiento de equipos, reactivos e instrumental.</p>	<p>Normas de mantenimiento de fabricante de los equipos principales.</p>

II. PROCESOS

REQUISITOS	ACLARACIÓN DEL TEXTO	INFORMACIÓN DISPONIBLE EN EL LABORATORIO
<p>4. Bioseguridad</p> <p>4.1 Posee un manual de normas de bioseguridad al alcance de todo personal.</p>	<p>Se observará la existencia de normas actualizadas y los procedimientos utilizados para la aplicación.</p>	<p>Exhibirá instrucciones escritas en lugares accesibles y suscritas por el personal.</p>
<p>5. Control de calidad interno</p> <p>5.1 El laboratorio posee un adecuado registro de controles periódicos de las pruebas que realiza.</p>	<p>Se observará la implementación sistemática de un Programa de control de calidad interno a través de las lecturas de testigos comerciales, pool de sueros propios o comerciales, y análisis de parámetros estadísticos.</p>	<p>Registro periódico de muestras control. Gráficos con resultados de control de los últimos seis meses en un mínimo de cinco analitos.</p>
<p>6. Registros de informes</p> <p>6.1 El informe de resultados se expresa en unidades de uso habitual y/o internacional.</p>	<p>Las unidades utilizadas deberán ser de uso habitual o Internacional. Se incluirán los valores de referencia y los métodos utilizados.</p>	<p>Protocolo de informe de resultados.</p>
<p>6.2 Los resultados son archivados según leyes vigentes.</p>	<p>Contará con un archivo de resultados.</p>	<p>Registro de los resultados.</p>
<p>6.3 Existe un adecuado archivo de informes de los últimos tres años y el mismo es accesible al personal autorizado para la búsqueda de datos anteriores, respetando los criterios de confidenciabilidad.</p>	<p>Los archivos serán accesibles.</p>	<p>Registro de los resultados.</p>

REQUISITOS	ACLARACIÓN DEL TEXTO	INFORMACIÓN DISPONIBLE EN EL LABORATORIO
<p>7.2 Recibe habitualmente muestras provenientes de otros laboratorios en condiciones de transporte, según normas de bioseguridad y estabilidad de la muestra, entrega informes escritos de los resultados y los archiva correctamente.</p>	<p>Contará con un sistema de recepción de muestras. Deberá poseer un adecuado archivo de los resultados de las muestras remitidas. Existen criterios de rechazo de muestras (cadena de custodia mal llevada)</p>	<p>Normas escritas de recolección de muestras provenientes. Archivo de informes y resultados de los mismos.</p>
<p>8. Procedimientos analíticos</p> <p>8.1 El laboratorio posee procedimientos para los análisis que realiza, escritos en forma entendible para el personal de laboratorio y accesible en el lugar de trabajo. El director técnico es responsable de mantener actualizado el manual de procedimientos analíticos.</p>	<p>Los procedimientos incluirán entre otros los siguientes requisitos: propósito del ensayo, principio del método, linealidad, límite de detección, sensibilidad y especificidad, fuentes de error más comunes e interferencias. Tipo de muestra equipo y reactivos. Procedimientos de Calibración, control interno, pasos del procedimiento y principio de cálculo de resultados. Intervalos de referencia, interpretación y Precauciones de bioseguridad.</p>	<p>Manual de procedimientos Analíticos; las informaciones provistas por los fabricantes pueden ser usadas como parte en un procedimiento, si lo realizan tal como se desarrolla en el laboratorio y están escritas en español.</p>

III. RESULTADOS		
9. Evaluación externa de la calidad. 9.1 El laboratorio participa activamente en programas de evaluación externa de la calidad aceptados por el Comité de Acreditación cumpliendo con los criterios de aceptabilidad fijados.	El laboratorio participa activamente en programas de evaluación externa de la calidad aceptados por el Comité de Acreditación cumpliendo con los criterios de aceptabilidad fijados.	Certificado de participación en el último año.
9.2 Mantiene un registro acumulado de la participación a los programas de evaluación Externa de la calidad.	Contará con registro convenientemente organizado que asegure el análisis de los resultados y la posible implementación de acciones correctivas.	Registro de resultados en programas de evaluación externa de la calidad de los últimos 12 meses.

En los laboratorios se realizan una gran variedad de estudios, dentro de los que se encuentra la detección de metabolitos de drogas de abuso. I para un laboratorio como el de química legal es vital porque el uso de drogas lleva a problemas de farmacodependencia, afectando a la sociedad y en muchas ocasiones se cometen hechos delictivos en donde se pueden encontrar.²³

- a) Relaciones antisociales. Hurtos, falsificación de recetas, prostitución, incremento de la agresividad, accidentes de tránsito, suicidio, homicidios, tráfico ilegal y síndrome de falta de motivación, este último, producido sobre todo por el cáñamo y los alucinógenos, es sumamente grave y tiene honda repercusión social, especialmente en adolescentes.²⁶
- b) Síndrome de déficit en la actividad: Astenia, interrupción de la actividad motora, disminución de la actividad intelectual, pasividad, introversión.
- c) Infecciones y disminución de las defensas: debido a la falta de asepsia al ponerse las inyecciones pueden sobrevenir hepatitis vírica, paludismo, endocarditis bacteriana y micóticas, SIDA.

- d) Sobredosificación es importante cuando los productos no son puros y están mezclados fraudulentamente con otras sustancias (talco, lactosa, quinina, estriquina, fenobarbital, cafeína, arsénico etc.) y se desconoce la cantidad exacta de la droga. Es importante a este respecto destacar la parálisis respiratoria o el edema pulmonar masivo producido por los opiáceos, o los trastornos cardiovasculares ocasionados por las anfetaminas.
- e) Aparición de la psicosis. Especialmente esquizofrenia en personas predispuestas, sobre todo con el empleo de anfetamina y LSD-25 (Dietilamida del ácido lisérgico).
- f) Riesgo de escala a fármacos más activos como heroína. Es conveniente insistir que el cannabis (marihuana) y los alucinógenos constituye el primer peldaño de las escalada sólo porque en el corazón de los jóvenes de nuestro tiempo existe un deseo de experiencias aventureras.
- g) Efectos tóxicos específicos.
En México se utilizan una gran variedad de drogas por tanto es de suma importancia conocer el tipo específico de droga consumida y no solo esto, se debe estar al tanto de la evaluación conforme el tiempo transcurre.

3.4 PREVALENCIA DEL CONSUMO

La prevalencia del uso de drogas se estimó a partir de preguntar a la población si alguna vez en su vida había usado una o más de las sustancias consideradas (prevalencia total), si había estado expuesto en los doce meses previos al estudio (prevalencia lápsica) y en los últimos 30 días (prevalencia actual).²⁴

En la República Mexicana, 3.5 millones de personas entre los 12 y los 65 años han usado drogas sin incluir al tabaco y al alcohol; 1.31% usó drogas en el año previo al estudio y casi 570,000 personas lo habían hecho en los treinta días previos a la encuesta (Cuadro 2).²⁴

Cuadro 2. Prevalencia de uso de drogas

	No. personas	%
Últimos 30 días	559,035	0.82
Últimos 12 meses	911,359	1.31
Total Alguna Vez	3506,602	5.03

El abuso de drogas ilegales es mayor que el consumo de drogas con utilidad médica**, 2.8 millones han usado drogas ilegales y más de 840 mil personas han usado drogas con utilidad médica (Cuadro 3).²⁴

Cuadro 3

Cuadro 3. Prevalencia del uso ilícito de drogas

	Drogas medicas		Drogas ilegales	
	No. personas	%	No.personas	%
Últimos 30 días	233,707	0.33	340,703	0.49
Últimos 12 meses	349,017	0.50	574,335	0.82
Total alguna vez	648,966	1.22	2`887,900	4.14

*Incluye el uso de la marihuana, cocaína y otros derivados de la hoja de coca, alucinógenos, metanfetaminas, heroína, inhalables usados con fines de intoxicación.

**El uso de drogas medicas (opiáceos, sedantes, tranquilizantes, anfetaminas y otros estimulantes) se estimo a partir de las respuestas de las personas en muestras sobre su consumo de drogas medicas usadas fuera de prescripción definiendo este como aquel consumo realizado sin indicaciones medicas o en mayor cantidad o tiempo del indicado por el médico.

3.4.1. VARIACIONES POR TIPO DE DROGA ILEGAL

La droga de mayor consumo, sin considerar tabaco, alcohol, es la marihuana, 2.4 millones de personas la han probado alguna vez en una proporción de 7.7 hombres por cada mujer. Poco más de 2 millones (3.87%) viven en población urbana y el resto en la población rural(385,214 personas) representan el 3.48% de la población entre 12 y 65 años.

Cuando únicamente se considera a los hombres urbanos la proporción de consumo aumenta a 7.58%, y en el grupo mas expuesto entre 18 y 34 años, la proporción aumenta a 10.01%.

La cocaína ocupa el segundo lugar en las preferencias de la población, el 1.44% de la población urbana la ha usado y por cada 4 hombres consumidores hay una mujer. De la población total el 1.23% del uso se da en forma de polvo, 0.04% en forma de pasta y 0.10% en forma de crack. La mayor proporción de usuarios tienen entre 18 y 34 años (Cuadros 4 y 5).

Después de la marihuana y la cocaína, siguen en orden de preferencia, los inhalables y los estimulantes de tipo anfetamínico (EsTA) y en último lugar la heroína y los alucinógenos (Cuadro 5). Sin embargo, en el grupo de 12 a 17 años, el índice de consumo de inhalables es ligeramente superior al de cocaína (Cuadro 5).²⁴

Cuadro 4. Prevalencia total, anual actual del uso de drogas ilegales

	Uso alguna vez*	Uso en el último año*	Uso en el último mes*
Marihuana	3.48	0.60	0.31
Inhalantes	0.45	0.06	0.08
Alucinógenos	0.25	0.01	0.01
Cocaína y otros derivados	1.23	0.35	0.19
Heroína	0.09	0.01	---
Estimulantes de tipo anfetamínico	0.08	0.04	0.01

*Porcentaje del total de la población.

Cuadro 5. Prevalencia del uso de drogas por grupos de edad.

Alguna vez ha usado	12 y 17 años* (N=172,020)	18 Y 34 años* (N=1565,494)	35 Y 55 años* (N=1150,386)
Marihuana	1.22	4.54	3.50
Inhalantes	0.25	0.77	0.24
Alucinógenos	0.04	0.36	0.24
Cocaína y otros derivados	0.22	2.36	0.62
Heroína	---	0.22	---
Estimulantes de tipo anfetamínico	0.13	0.11	0.03

*Porcentaje del total de la población

Este orden de preferencia es igual en poblaciones rurales y urbanas, con excepción del consumo de heroína que no fue detectado en zonas rurales. La media de edad de inicio para inhalables, marihuana y estimulantes tipo anfetamínico, son los 18 años; la cocaína ,22 años; y los alucinógenos tienen un inicio más tardío, 25 años (Cuadro 6).²⁴

Cuadro 6. Características de los usuarios de drogas ilegales

	Rural*	Urbano**	Edad media de inicio***
Marihuana	0.58	0.61	18
Inhalantes	0.03	0.09	18
Alucinógenos	***	0.01	25
Cocaína y otros derivados	0.026	0.38	22
Heroína	---	0.01	---
Estimulantes de tipo anfetamínico	0.01	0.05	18

*Porcentaje del total de la población

**Porcentaje del total de consumidores.

***<0.01%

3.4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS USUARIOS DE DROGAS MÉDICAS

En el consumo de drogas médicas después del período de prescripción, destacan los tranquilizantes (0.68%), en segundo lugar están las anfetaminas y otros estimulantes (0.34%), en tercer lugar los sedantes (0.24%) y por último los opiáceos (0.09%). Estas sustancias se consumen principalmente en zonas urbanas y la proporción es similar por sexo (Cuadro 7).²⁴

Cuadro 7. Porcentaje de los usuarios de drogas fuera de prescripción

	% que ha usado*	Proporción de usuarios que son urbanos**	Proporción que son hombres**
Tranquilizantes	0.68	87.20	50.53
Sedantes	0.24	95.61	50.56
Anfetaminas y otros estimulantes	0.34	91.21	41.24

*Porcentaje del total de la población

**Porcentaje del total de consumidores

3.4.3. TENDENCIAS

En México se ha llevado a cabo una serie de encuestas de hogares en población urbana entre 12 y 65 años.

En los siguientes cuadros se presentan las prevalencias lápsicas derivadas de las encuestas de 1998 y 2002 para población urbana. Los cuadros 8,9 muestran los índices de consumo en el último año para la población urbana.

Al observar cómo ha evolucionado el consumo de drogas en los últimos cuatro años, con referencia a las drogas ilegales se observa que los inhalables, la cocaína, los alucinógenos y la heroína han mantenido su nivel de consumo; sin embargo, en el caso de la marihuana se obtuvo una ligera disminución (Cuadro 8).²⁴

Cuadro 8. Tendencias del consumo de sustancias: Uso en el último año

	ENA 1998	ENA2002	Intervalo de confianza
Marihuana	1.023	0.51	0.0430-0.882
Inhalantes	0.15	0.09	0.015-0.159
Cocaína	0.45	0.38	0.234-529
Alucinógenos	0.03	0.01	0.000-0.021
Heroína	0.02	0.01	0.000-0.026
Cualquier droga legal	1.23	0.82	0.656-1.153

En el caso de las drogas médicas observamos que el consumo de tranquilizantes, sedantes y de anfetaminas ha mantenido su nivel en los últimos 4 años (Cuadro 9).

Cuadro 9. Tendencias del consumo de drogas médicas fuera de prescripción: Uso en el último año

	ENA 1998	ENA 2002	Intervalo de confianza
Tranquilizantes	0.3	0.3	0.142-0.466
Sedantes	---	0.13	0.010-0.185
Anfetaminas y otros estimulantes	0.1	0.11	0.032-0.157

Para ver cómo ha crecido el problema del consumo de drogas, también se obtuvo el total de nuevos casos de consumo de drogas en el país, que en su mayoría son experimentales. El cuadro muestra a la marihuana, como la droga en que más personas se han iniciado, seguida por la cocaína y los tranquilizantes.

Al tomar en cuenta todas las drogas el número de casos nuevos corresponde a poco más de un millón trescientos mil personas entre los 12 y los 65 años (Cuadro).²⁴

Cuadro 10. Tendencias en el consumo de drogas

	No. Personas	% col
Opiáceos	155,336	0.22
Tranquilizantes	243,847	0.35
Sedantes	91,783	0.13
Anfetaminas	111,917	0.16
<i>Marihuana</i>	493,401	0.71
Cocaína	382,442	0.55
Pasta de coca	6,871	0.01
<i>Crack</i>	8,479	0.01
Alucinógenos	85,789	0.12
Inhalantes	154,058	0.22
Heroína	7,620	0.01
Metanfetaminas	24,129	0.03
Cualquier droga	1,311,858	1.88

Ahora que se conocen las principales drogas de abuso consumidas en México es necesario conocer los aspectos generales de cada una de estas, ya que desde el punto de vista analítico, la biotransformación es el proceso más importante. La mayoría de los tóxicos sufren profundos cambios metabólicos en el organismo y en consecuencia, aparecen en la orina y otros fluidos biológicos como productos de transformación por lo tanto el conocimiento de su metabolismo y de los factores que la afectan son de gran interés para su detección en los fluidos biológicos.²⁵

El desarrollo y comprensión de un método analítico específico va a depender del conocimiento de la metabolización y de las propiedades de los metabolitos del tóxico. Para algunos que son excretados como productos de transformación, la identificación puede hacerse sobre la base de la detección de uno o más de sus metabolitos.²⁵

3.5 DROGAS DE ABUSO

3.5.1 DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO (LSD-25)

Farmacología sistemática de la <diethylamide of lysergic acid (LSD-25).

Origen y Química. La LSD-25 fue sintetizada por Hofmann en 1938, quien se intoxicó accidentalmente con ella en 1943. Se reproduce a continuación la descripción princeps de Hofmann de la intoxicación por LSD-25: “El pasado viernes, 16 de abril de 1943, me vi forzado a interrumpir mi trabajo de laboratorio y marchar a casa, pues me sobrevino un peculiar desasosiego acompañado de vértigos moderados. Al llegar a casa me vi sumergido en una especie de delirio no del todo desagradable caracterizado por una extraordinaria actividad de la imaginación. Caí en un estado de deslumbramiento con los ojos cerrados (experimentaba la luz como un brillo desagradable). Aparecían ante mí agitándose una serie ininterrumpida de imágenes fantásticas de extraordinaria belleza acompañadas de colores tan intensos como los de un calidoscopio de jugar a los colores. Este estado se pasó al cabo de dos horas...” La lisérgica se presenta combinada con el ácido tartárico; esta sal es soluble en agua y metanol. Sus soluciones acuosas son incoloras, inodoras e insípidas, por lo que puede ser administrada sin que el sujeto lo advierta. La LSD-25 es un derivado del ácido lisérgico, la (+)-NN-diethyl-D-lysergamide. Su fórmula empírica es $C_{20}H_{25}N_3O$, su peso molecular de 323.4 y su pKa de 7.5 y su estructura se muestra en la figura 1.

Farmacocinética: La LSD-25 se absorbe perfectamente por vía oral. Sus efectos comienzan a los 30-40 minutos de la administración y persisten durante 8-12 horas.

Su semivida plasmática es de 175 minutos. Se une a las proteínas plasmáticas en un 90%. La dosis habitual es de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso y sólo el 0.01% de la cantidad administrada se localiza en el cerebro. Se biotransforma por oxidación produciéndose 2-oxi-LSD-25 y 13-hidroxi y 14-hidroxisergida, que sufren una ulterior conjugación glucurónica. La eliminación de los metabolitos es urinaria y biliar. La LSD-25 es el fármaco más activo conocido hasta ahora, 100 veces más potente que la pervitina, 5000 veces más activa que la cocaína y mescalina y 50 000 veces más potente que el etanol. Su volumen aparente de distribución es de 0.3 L/kg.

Lugar y mecanismo de acción: La LSD-25 actúa en la formación reticular inhibiendo el sistema de restricción de percepciones de los sentidos propuestos por Bergson. Así pues, es un fármaco expansor de la conciencia.²³

La dietilamida del ácido lisérgico antagoniza competitivamente con la serotonina. Este efecto es evidente *In Vitro*, especialmente en el útero aislado de rata. Sin embargo, el derivado bromado de la lisérgida es mucho más potente como antiserotonínico y no es alucinógeno. En el sistema nervioso central no se ha demostrado que este antagonismo competitivo con la serotonina explique sus efectos sobre varios subtipos de los receptores serotoninérgicos y se cree que funciona principalmente como agonista del receptor 5HT₂ en el sistema nervioso central. Inhibe la liberación de serotonina en los núcleos del rafe, al parecer actuando como agonista sobre los receptores presinápticos inhibidores de estas células. Recientemente se ha propuesto que la lisérgida activa receptores dopaminérgicos.

Acciones Farmacológicas

a) Efectos psicotrópicos muy variables de unos sujetos a otros, entre los que destacan.²³

- Trastornos del estado de ánimo. Angustia, terror (responsable de los malos viajes), euforia y alucinación.
- Trastornos de la percepción caracterizados por hiperestesia sensorial, ilusiones, alucinaciones, sinestesias (cruce de la percepción de un sentido a otro, por ejemplo oír el sonido de los colores), alteraciones de la imagen del cuerpo, por ejemplo sentimiento de una diferencia de tamaño entre las dos mitades del cuerpo o variaciones del tamaño comparables a las de Alicia en el País de las Maravillas, desdoblamiento de la conciencia, despersonalización e ingravidez.
- Trastornos intelectuales: excitación, alteración de la noción del tiempo y del espacio, ideas delirantes, confusión mental.
- Trastornos del comportamiento: reacciones de pánico, pasividad, e hiperactividad, variables según el estado de ánimo.

Experiencia mística psicodélica con sensaciones de éxtasis, infalibilidad, infinitud, trascendencia de lo trivial, sentimiento profundo de alegría, felicidad, amor y paz, sensación de formar una unidad con el universo.

La experiencia es considerada como indescriptible, más allá del ruido de las palabras, inefable; quedan totalmente en suspenso la razón y el espíritu crítico.

b) Efectos sobre el sistema nervioso central, entre los que sobresalen hiperreflexia, ataxia, parálisis espástica, alteraciones extrapiramidales, temblor, náuseas, vómitos, salivación, bradicardia e hipotensión por estimulación bulbar.

c) Sistema nervioso autónomo: midriasis, taquicardia, hipertermia, hiperglucemia, reacción pilomotor y enrojecimiento cutáneo.

d) Acciones periféricas directas: aumento del tono en el útero, los vasos y los músculos bronquiales, efecto alfa-adrenolítico en útero y vesícula seminal, antagonismo competitivo con la serotonina.

Tolerancia y dependencia. La lisergida produce dependencia psíquica y su utilización continua provoca una rápida tolerancia. Esta es la razón por la que no se puede realizar más que un viaje a la semana. Esta tolerancia es cruzada con otros psicodislépticos, como la mescalina y la psilocibina, pero no con la amfetamina.

La figura 1 resume las principales acciones farmacológicas de la dietilamida del ácido lisérgico o lisergida.

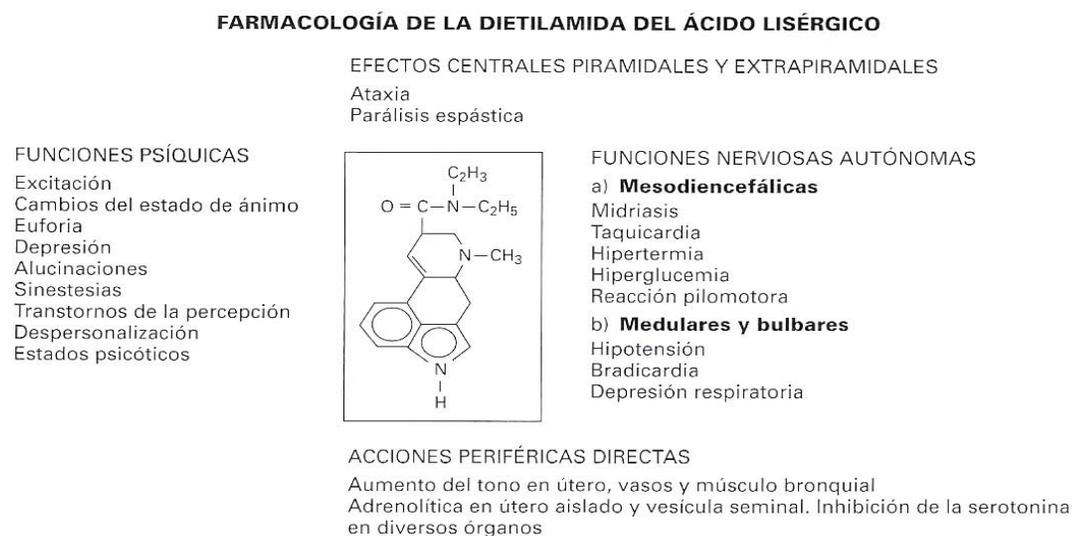


Fig.1 Farmacología de la dietilamida

Toxicidad. La lisergida puede producir alteraciones del comportamiento: terror, reacciones de pánico (malos viajes), suicidio, psicosis tóxica aguda y convulsiones.

En intoxicaciones crónicas se han descrito psicosis tóxicas crónicas semejantes a la esquizofrenia paranoide, síndrome de falta de motivación, recidivas espontáneas de la experiencia con lisergida, retinopatía, isquemia por vasoconstricción, fibrosis retroperitoneal, alteraciones cromosómicas y malformaciones fetales; estos dos últimos efectos muy discutibles.

Los neurolépticos antagonizan las manifestaciones tóxicas agudas, por lo que constituyen el tratamiento de elección de la intoxicación aguda por LSD-25. Sin embargo, conviene tener en cuenta que la reserpina y tetrabenazina potencian la toxicidad de la lisérgica. Si no se dispone de neurolépticos pueden emplearse diazepam o alfa-adrenolíticos, como la fenoxibenzamina, cuya eficacia ha sido descrita.

Indicaciones. La lisérgida se introdujo como coadyuvante de la psicoterapia, pero no parece ser muy útil. Con su empleo continuo aparece tolerancia, lo cual obliga a un empleo discontinuo.²³

3.5.2 MESCALINA

El fármaco mejor estudiado del grupo es la mescalina, cuyos efectos alucinógenos se encuentran maravillosamente descritos en las obras de Aldous Huxley: *Las puertas de la percepción*, *Cielo e Infierno* y *la Isla*.²³

Origen y química. La mescalina es un alcaloide que se encuentra en una cactácea (*Echinocactus Williamsii* Lemaire, *Lophophora Williamsii* o *Anhalonium Leewinii*) conocida con el nombre de peyote, que contiene unos 12 alcaloides entre los que destacan la anhalonina, isocoridina, coridina y peyotina. Su estructura química se muestra en la fig. 2 junto con la de otras aminas simpaticomiméticas emparentadas.

Farmacocinética. La mescalina se absorbe perfectamente en el tubo digestivo. Su semivida plasmática es de 6 horas y atraviesa la barrera hematoencefálica. Entre el 66 y 90% de la dosis administrada se elimina sin transformar por la orina y el resto en forma de metabolitos inactivos, ya que el fármaco sufre desaminación oxidativa. Entre los metabolitos destacan el ácido trimetoxibenzoico y el ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético. El 90% de la dosis se elimina en las 24 horas posteriores a su administración. El efecto alucinógeno se consigue con dosis de 50 mg, comienza al cabo de 1-2 horas y persiste durante 9-12 horas.²³

Acciones farmacológicas

- a) Alteraciones mentales: euforia, aparición de imágenes brillantes y coloreadas, ilusiones, pseudoalucinaciones, alucinaciones, sinestesias, dificultad para la percepción tiempo-espacio, desdoblamiento de la personalidad, trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, tensión, miedo y pánico. No hay alteraciones de la conciencia y estos efectos van seguidos de sopor o sueño.

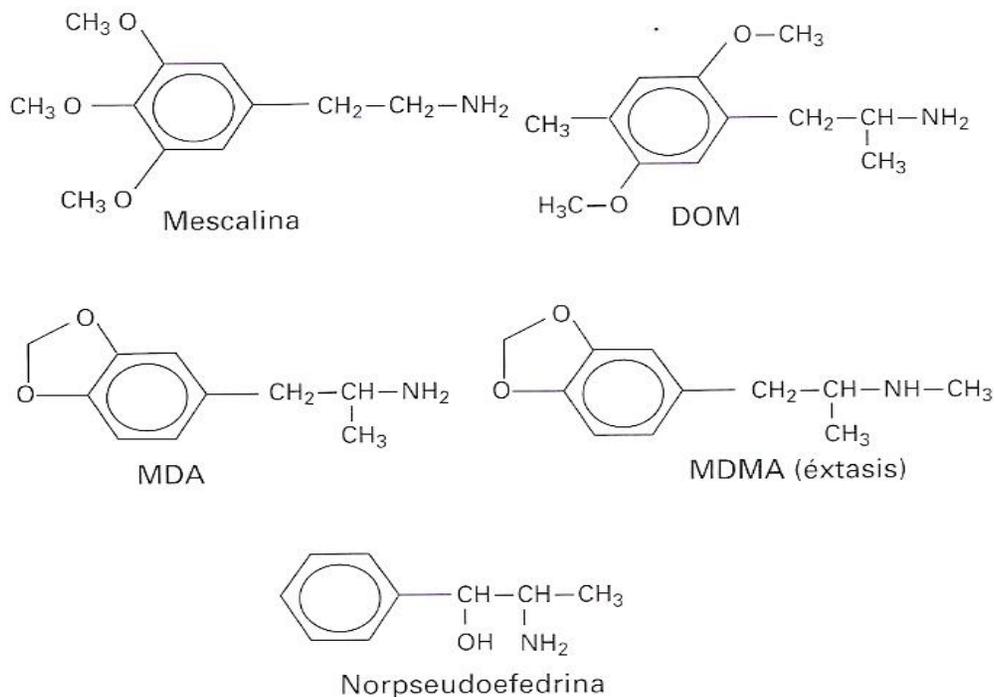


Fig. 2 Estructura química de mescalina

- b) Trastornos vegetativos: náuseas, salivación, oleadas de calor, congestión conjuntival, midriasis, taquicardia, hipertensión por vasoconstricción e hipoglucemia (este último efecto muy evidente en la rata).

El DOM (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina) es un simpaticomimético que mezclado con un fármaco anticolinérgico constituyó el preparado denominado STP (abreviaturas de serenidad, tranquilidad y *paz*). El DOM se administra por vía oral en dosis de 5 mg. Su efecto comienza al cabo de una hora. El efecto máximo se consigue al cabo de 3-5 horas y persiste durante 6-8 horas. Un 20% se elimina sin transformar por la orina. Tiene efectos ambivalentes, pues produce euforia y disforia, alteraciones de la percepción, hilaridad, pérdida de control de las emociones e intensos efectos psicotrópicos.²³

Otros fármacos de características parecidas son DOET (2-5 dimetoxi-4-etilamfetamina) y el MDA (3,4-metilendioxi-amfetamina) denominada droga del amor Mellow Drug of América. Éste se emplea en una dosis de 100-150 mg. El MDMA o 3,4 metilendioxi-metanfetamina (éxtasis) tiene efectos estimulantes similares a los de la amfetamina, además de un síndrome psicodélico de confianza, empatía y euforia (efectos entactógenos). En Europa su consumo ha producido muertes, probablemente por deshidratación grave, acompañada de coagulación intravascular diseminada, mioglobinuria e insuficiencia renal, espasticidad muscular, convulsiones, hepatotoxicidad e hipertermia. La toxicidad más importante a largo plazo de la MDMA es la neurotoxicidad serotoninérgica, con un lento, pero persistente, descenso de los niveles cerebrales de serotonina y de sus metabolitos.

El kat o té de los obsinios está constituido por las hojas de *Catha edulis*, un arbusto de la familia de las celastráceas cultivado en Arabia y Etiopía. Su principio activo es la *catina* o norpseudoepinefrina, con efectos muy similares a los de la cocaína y la amfetamina. Produce con gran frecuencia trastornos cardíacos.²³

3.5.3 ANFETAMINAS

La amfetamina fue sintetizada en 1887 por Edeleano; sin embargo muchos años después llegó a ser descubierta la principal actividad farmacológica de esta molécula. En 1932 fue comercializada por primera vez como descongestionante nasal y en 1937 se registraron nuevos compuestos de amfetamina como fármacos broncodilatadores, anorexígenos y antidepresivos. Paralelamente a la difusión de su empleo terapéutico, se hicieron evidentes los efectos indeseables de esta sustancia y su alto potencial de abuso. A pesar de las repetidas muestras de advertencia de la peligrosidad de esta molécula, sólo en 1971 fue retirado del comercio en los Estados Unidos el último descongestionante a partir de amfetamina que podía ser adquirido sin receta médica.

Hay que hacer notar que por sus propiedades estimulantes, la amfetamina se usa típicamente por estudiantes, camioneros y atletas que quieren mejorar su rendimiento y resistencia a la fatiga.²⁶

La disponibilidad de fármacos nuevos y más seguros ha deslegitimado el uso de la amfetamina para el tratamiento de la obesidad y de la depresión. Por lo tanto, la venta de amfetaminas está hoy mantenida sobre todo por millares de laboratorios clandestinos, que producen ilegalmente esta sustancia ayudados por la relativa simplicidad de síntesis de las mismas.

La anfetamina y la metanfetamina se presentan generalmente como sales de azufre y cloro, teniendo el aspecto de polvos blancos e inodoros de sabor amargo, soluble en agua y alcohol. Relacionados con estos dos compuestos, toda una serie de sustancias químicamente relacionadas con la beta-feniletiamina van a constituir el heterogéneo grupo de los "anfetamínicos". Entre estos figuran sustancias usadas durante años en terapia (fentermina), así como otras sin ningún interés clínico destinadas al uso y abuso voluntario MDA, MDMA (ver fig. 2).

Es preciso además recordar aquellas aminas biógenas que no siendo consideradas "anfetamínicos", están en realidad estrechamente relacionadas bajo el perfil estructural y farmacológico (dopamina, norepinefrina...) ²⁶

Farmacología

La anfetamina es una molécula óptimamente activa, presente en forma racémica en las preparaciones comunes. La acción farmacológica más importante es debida al poder estimulante sobre el Sistema nervioso central (SNC) y sus receptores alfa y beta adrenérgicos. Objetivamente es posible advertir un aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión sistólica y diastólica mientras subjetivamente se advierte una mejoría en el estado de ánimo, de la resistencia a la fatiga física y mental y de la autoestima.

En el momento que el rendimiento físico e intelectual mejora, es fácil comprender el deseo de mantener estos efectos, aparentemente beneficiosos, con tomas repetidas que llevan pronto a un estado de dependencia psíquica y también física. Este efecto auto-reforzante está también ligado al fenómeno "rebound" que se manifiesta con depresión y astenia al suspender la acción de la droga. ²⁶

En realidad los efectos ejercidos por la anfetamina son debidos a la liberación de neurotransmisores a nivel de las sinapsis nerviosas, en particular epinefrina, norepinefrina y dopamina. Algunas manifestaciones psicóticas más frecuentes después de la toma de dosis elevadas de anfetaminas, están probablemente ligadas a la liberación de 5-hidroxi-triptamina de las neuronas triptaminérgicas.

No obstante los potentes efectos ejercidos, las intoxicaciones mortales por anfetamínicos son más bien raras. La muerte sobreviene de cualquier modo en un cuadro de hiperpirexia, convulsiones, coma y hemorragia cerebral. La dosis letal para el hombre varía en relación a las características individuales y a la eventual dependencia. De cualquier modo está alrededor de 20-25 mg/kg de peso corporal.

Farmacocinética.

La anfetamina se metaboliza en el hígado, principalmente sufriendo procesos de desaminación como mínimo en un 25% excretándose bajo la forma fenil-acetona, ácido benzoico y ácido hipúrico. Por hidroxilación se obtienen también 4-hidroxinoanfetamina, 4-hidroxi-norepinefrina, en un porcentaje de alrededor de 10% de la dosis.²⁶

Normalmente alrededor del 30% de la dosis se excreta sin modificar con la orina; sin embargo este dato está muy influenciado por el pH de la orina.

En efecto, mientras 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. En términos numéricos se pasa de un 2-3% de anfetamina excretada no modificada en orina a pH=8, a un 74% de droga excretada no modificada en la orina a pH=5.

El flujo urinario tiene, de cualquier modo, un efecto modesto sobre la velocidad de eliminación de la anfetamina.

La anfetamina es una base relativamente débil (pKa 9,7-9,9) y se absorbe mejor a nivel intestinal que gástrico, la absorción se completa normalmente alrededor de 4-6 horas después de la ingesta. La concentración en sangre tras la administración de dosis terapéuticas, es baja a causa de la débil unión a las proteínas plasmáticas (16%) y del gran volumen de distribución (3,2-5,6 l/Kg). No hay una correlación definida entre la concentración plasmática y el efecto psicotrópico.

Está demostrado que la anfetamina también puede encontrarse en la leche humana a concentraciones 7 veces más altas que en el plasma materno; en un caso señalado por Steiner también estaban presentes trazas de una anfetamina en la orina de un neonato amamantado por la madre, narcoléptica, tratada con anfetaminas.²⁶

3.5.4 CANNABIS

Origen y química. Desde el punto de vista botánico se reconoce una sola especie de cáñamo, *Cannabis sativa* L, que es una planta anual, normalmente dioica, de altura media (de 1.50 metros pero puede llegar en condiciones óptimas hasta los 6 metros). 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 la *Cannabis americana*. Las sustancias psicoactivas se encuentran principalmente en la sustancia resinosa de las extremidades florales y de las hojas superiores, y la concentración es máxima en las inflorescencias terminales (fig. 3). Los principios activos se denominan cannabinoides entre los que destaca el delta-9 tetrahidrocannabinol, dronabinol o delta 9 THC (fig. 4) , el delta 8 THC, -el ácido tetrahidrocannabinol, el cannabinol y cannabidiol. La sustancia responsable de los efectos del cáñamo es el delta-9THC, cuyo pKa es de 10.6. El ácido trahidrocannabinólico no es activo pero cuando se fuma se trasforma en las sustancias activas por pirosíntesis.²³

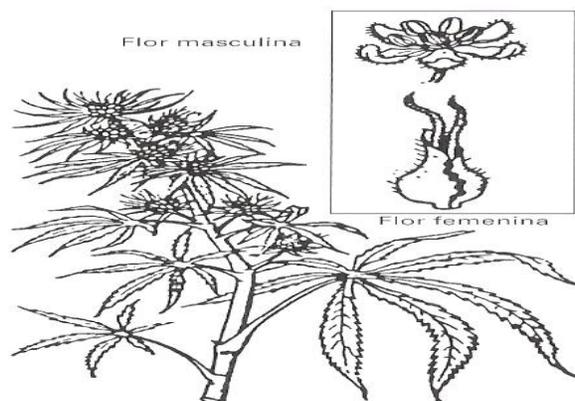


Fig. 3. Cannabis sativa

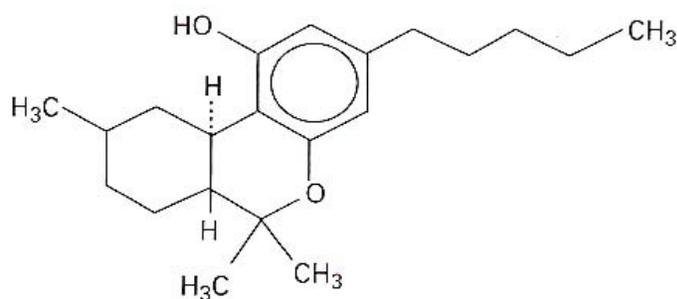


Fig. 4. Estructura Química de la delta-9-tetrahydrocannabinol o dronabinol.

Existe un derivado semisintético que es el synhexil o parahexilo con aspecto de resina amarillo pálida, traslúcida soluble en disolventes orgánicos e insoluble en agua, ácidos y álcalis. Se emplea como antidepresivo en dosis que oscilan entre 5 y 16 mg, que pueden aumentarse hasta 60-90 mg. Su eficacia terapéutica es sumamente problemática.²³

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

Existen tres preparados fundamentales de cannabis:²³

- a) Se denomina bhang o marihuana a todas las preparaciones que contienen a la vez las hojas y las flores, comprendan o no los grandes tallos y las semillas. Contienen aproximadamente el 1% de delta 9 THC, es decir, un cigarrillo de 500 mg contiene 5mg de delta 9 THC.
- b) Con el término de ganja se designa a las preparaciones compuestas casi exclusivamente de las inflorescencias terminales. Contienen aproximadamente un 3% de delta 9 THC.
- c) Por último, se denomina charas o hachís a las preparaciones que contienen principalmente la resina; su contenido de delta 9 THC es del 5% aproximadamente.

Existen preparados purificados de delta-9-tetrahidrocannabinol o dronabinol, para el control de las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia anticancerosa. La dosis habitual inicial es de 5 mg/m² de superficie corporal, administrados 1-3 horas antes del comienzo de la quimioterapia antineoplásica. Se puede alcanzar una dosis máxima de 15 mg/m² de superficie corporal. El dronabinol puede emplearse como estimulante del apetito en el tratamiento de la anorexia asociada con adelgazamiento de pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). En este caso, la dosis inicial es de 2.5 mg dos veces al día, y puede llegarse hasta una dosis máxima de 20 mg/día repartidos con varias tomas.

Farmacocinética

La absorción inhalatoria del delta 9 THC es rápida. El efecto máximo se alcanza al cabo de 1-2 horas y persiste durante 3-4 horas. Por esta vía se puede absorber el 50-70% del contenido total de la preparación, pero lo habitual es que su biodisponibilidad sea de 18%. La absorción oral es mucho más lenta e incompleta, y en ella influye extraordinariamente el disolvente. El mejor es el glicocolato sódico, si bien el efecto por esta vía

persiste durante 8 horas la biodisponibilidad oral del delta 9-THC oscila entre el 16 y el 20%. El delta 9 THC es tres veces más activo cuando se fuma que cuando se ingiere. Se une a las proteínas plasmáticas en un 94-99%, atraviesa la barrera hematoencefálica y se acumula en los tejidos muscular y adiposo. Se biotransforma por hidroxilación originando dos metabolitos activos: 11 hidroxidelta-9-tetrahidrocannabinol y 8-beta-hidroxidelta-9-tetrahidrocannabinol; estos metabolitos pueden sufrir una ulterior conjugación glucurónica. El delta 9 THC y sus metabolitos se eliminan por vía urinaria y biliar y pueden experimentar circulación enterohepática, la semivida plasmática del delta 9 THC es de 20-36 horas y su volumen aparente de distribución, de 10 L/kg.²³

Mecanismo de acción. El delta 9 THC es un fármaco hipnótico-cataléptico que aumenta el consumo de oxígeno y desacopla la fosforilación oxidativa mitocondrial en el cerebro. Inhibe la biosíntesis proteica y la formación de prostaglandina y deprime la blastogénesis de linfocitos estimulada por fitohemaglutinina. En cuanto a las interacciones con los distintos neurotransmisores cerebrales, faltan estudios concluyentes. Recientemente se han descrito receptores específicos para el cannabis, denominados CB1 y CB2, localizados en distintas áreas del cerebro acoplados a proteínas G. También se ha descrito un posible ligando endógeno del receptor cannabinoide, denominado anandamida, relacionado estructuralmente con los eicosanoides, cuyo papel fisiológico no se conoce por el momento.²⁶

Acciones farmacológicas

- a) **Efectos psicológicos:** es imposible prever los efectos psicotrópicos del cannabis y, por tanto, ofrecer una descripción única de sus acciones. Además influyen extraordinariamente el ambiente, la compañía y la personalidad del consumidor. El cáñamo aumenta considerablemente la sugestionabilidad del sujeto y se comporta como un desinhibidor. Produce euforia, sensación de bienestar, liberación de impulsos, aumento de la sociabilidad y facilidad en la comunicación. El sujeto muestra una hilaridad absurda e irresistible, un sentido del humor más agudo, mayor libertad de la imaginación con nuevas asociaciones de conocimientos e ideas, hipermotilidad, alteración de la noción del tiempo y modificaciones de la percepción espacial, hiperestesia sensorial, sinestesias, ilusiones, pseudoalucinaciones, despersonalización, dificultad para razonar o concentrarse, alteraciones de la memoria y excitación seguida de una ulterior depresión.
- b) **Efectos sobre el sistema nervioso central:** entre los que destacan las acciones analgésica y anticonvulsiva. El delta 9 tetrahidrocannabinol produce también hipertermia, ataxia, temblor, náuseas y vómitos,

aumento del apetito por alteración de los mecanismos reguladores de la glucemia.

- c) **Aparato cardiovascular:** taquicardia, hipotensión y dilatación de las arteriolas conjuntivales.
- d) **Otros efectos:** el delta 9THC causa broncodilatación, disminución de la presión intraocular, reducción de la inflamación, inmunodepresión, acción bacteriostática, reducción de la secreción de testosterona y hormona luteinizante, e inhibición de la espermatogénesis.

e) **Tolerancia y dependencia.** El cáñamo no produce dependencia física, pero sí 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 reproducir el efecto deseado. Se han propuesto dos explicaciones para este fenómeno: la acumulación de tetrahidrocannabinol en el tejido adiposo o la formación de un metabolito más potente.²³

f) **Toxicidad.** En la intoxicación aguda pueden sobrevenir reacciones psicóticas agudas, alteraciones del comportamiento, desinhibición, confusión, angustia aturdimiento, cefalea, somnolencia.

g) **Manifestaciones crónicas** sobresalen el síndrome de falta de motivación, reacciones pseudoesquizofrénicas, onirismo, delirium, alteraciones endocrinas, aumento de la frecuencia de bronquitis, asma e infección, delgadez, subcaquexia y mal perforante plantar. Los efectos tóxicos delta 9 THC son potenciados por la eserina.

En los animales de experimentación se ha demostrado que el cannabis produce alteraciones en diversas porciones del sistema nervioso central y lesiones vasculares.²³

3.5.5 FENCICLIDINA

La fenciclidina (PCP) , polvo de ángel o píldora de la paz es una droga de abuso muy importante (Fig. 5), ya que se disfraza muchas veces para el consumidor como LSD, cocaína o delta-9-tetrahidrocannabinol. Es difícil de clasificar. No es exactamente un alucinógeno, sino un anestésico general disociativo que ya no se emplea en la medicina humana ni en veterinaria por sus efectos adversos. Aunque en ocasiones se inyecta o se ingiere, lo más frecuente es que se queme o que se inhale. En bajas dosis produce euforia, fanfarronería, alucinaciones visuales, y a continuación brotes de ansiedad y labilidad del ánimo. Las dosis elevadas producen sensación de irrealidad, percepciones raras como la sensación de caminar sobre las

nubes, supresión catatónica, ataxia, disartria, hipertonía muscular, sacudidas micrónicas, nistagmo y a veces, acciones irracionales o violentas. El aparato cardiovascular no suele afectarse.²³

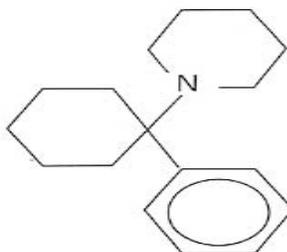


Fig. 5 . Fenciclidina (PCP)

Farmacología

La Fenciclidina (fenil-cicloexil-piperidina) es químicamente una base débil, que en forma pura tiende a cristalizar en sales blanquecinas fácilmente solubles en agua y alcohol. La presencia de contaminantes debidos a subproductos aparecidos en su elaboración pueden hacer variar su color (de blanquecino a marrón) y su consistencia (de harinosa a gomosa). La acción farmacológica se explica por la unión de la molécula a lugares específicos de unión (receptores) situados en la membrana externa de las células neuronales. El receptor está irregularmente distribuido en el tejido cerebral. Después de la administración de PCP, las áreas cerebrales que demuestran una estimulación metabólica de mayor entidad son la cortico-frontotemporal, el hipocampo, y el núcleo dentado (o bien aquellos que se hallan relacionados con el control de la emotividad y la afectividad). La formación del complejo PCP-receptor trae consigo el bloqueo de la bomba de iones (particularmente la de potasio) de la membrana plasmática, con el consiguiente acumuló intracelular de calcio. En el plano neurofisiológico, se observa un alargamiento de la duración de los potenciales de acción y una liberación aumentada de los neurotransmisores en el espacio presináptico.

Se estimula de forma preferente la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) inhibiéndose a la vez su recaptación post-sináptica. El acumulo en el espacio sináptico de mediadores activos es la base de los efectos simpaticomiméticos que se evocan con la PCP, entre los que cabe recordar el lagrimeo, el aumento de la secreción bronquial y salivar, el aumento de la contractilidad y de la capacidad cardiaca. En el

plano del comportamiento, se observa una sensación de exuberancia energética y de "invulnerabilidad", acompañada de una disminución del apetito, nerviosismo e insomnio.

La PCP puede producir también, presumiblemente por interacción con los receptores opiáceos, efectos de sedación del comportamiento semejantes a los producidos por los barbitúricos y el alcohol (de los cuales es en parte potenciador de su acción); en estos casos se observa depresión del carácter, dificultad en la concentración, ataxia y analgesia.²⁷

La droga tiene además actividad dopaminérgica, responsable de la potencial inducción psicótica-alucinatoria, que puede manifestarse como sensación de despersonalización, ilusiones ópticas, ideación paranoide, proyecciones místico-transcendentales y carácter extravagante.

En conclusión, la PCP es capaz de provocar una notable variedad de efectos, cualitativamente relacionados en parte con la forma de administración y en parte con la dosis. La mayor parte de los consumidores toman la droga por vía nasal ("snorting") o inhalatoria (humo) debido a que de esta forma se controla más fácilmente la cantidad absorbida, obteniendo con ello el efecto deseado. Los resultados de las pruebas toxicológicas se han resumido por Rappoit en un modelo que describe tres estadios de gravedad creciente en la intoxicación.

En el consumo voluntario caracterizada por efectos preferentemente sobre el comportamiento, con euforia intensa, hasta llegar a la agitación, la desorientación tiempo-espacial y el delirio. Las fases sucesivas (II y III) se corresponden con el coma con posibilidad de responder a los estímulos dolorosos (II) o sin respuesta a éstos (III). Finalmente puede producirse un colapso circulatorio, depresión respiratoria, movimientos crónicos generalizados y estado epiléptico. El sujeto puede fluctuar de forma imprevisible de un estadio a otro, con independencia de los niveles de PCP existentes en plasma y orina; la monitorización toxicológica se complica por las posibles variaciones individuales dadas las características farmacocinéticas del compuesto.

Farmacocinética

La PCP se metaboliza en el hígado a través de los procesos de hidroxilación y conjugación a un producto prácticamente privado de actividad psicotrópica. El destino de la molécula se ve muy influenciado por la forma de administración. Por vía oral el coeficiente de absorción está próximo al 75% y la detoxificación hepática da lugar de forma preferente a derivados hidroxilados con núcleo ciclohexánico o piperidínico, y al ácido aminopentanoico; menos del 15% se recupera sin modificar en la orina.

Las características farmacocinéticas de la PCP pueden evidenciar notables diferencias individuales, pero no se ven influenciadas significativamente por la vía de administración.

El recambio de la molécula es más bien rápido con una aclaración plasmática en torno a 0,3 L/kg/h se ha demostrado una larga persistencia del fármaco en el tejido nervioso y adiposo.

La valoración de la aclaración total ha producido resultados variables en diversas categorías de sujetos. En sujetos sometidos a consumo crónico, la vida media puede alcanzar las 90 horas, mientras que en voluntarios sanos la vida media está alrededor de las 17 horas. Siempre en voluntarios sanos se ha demostrado una notable oscilación de la unión farmacoplasmática de la PCP en relación a la dosis, alcanzando 75% para dosis de 50 ng/mL. Los niveles plasmáticos alcanzan rápidamente el "plateau" después de administrar la dosis, pero caen también de forma rápida a causa del elevado volumen de distribución del fármaco (6 L/kg).²⁷

3.5.6 BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas fueron sintetizadas en 1957 por el químico polaco Sternabch en los Laboratorios Hhoffman la Roche y su perfil farmacodinámico fue establecido por Randall. En el año 1961 se introdujo en el mercado el clordiacepóxido y en 1963, el diazepam. A partir de entonces se han sintetizado más de 3000 compuestos.²³

Origen y química

Todas las benzodiazepinas poseen un mismo anillo heptagonal, el núcleo benzodiazepínico, con dos nitrógenos que según su disposición permite distinguir entre las 1,4-benzodiazepinas con nitrógenos en posición 1 y 4, las 1,5-benzodiazepinas y las 3,4-benzodiazepinas.

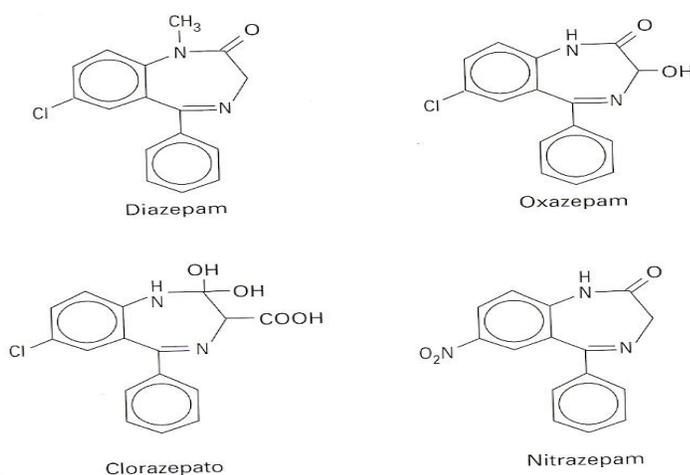


Fig. 6. Estructura de algunas benzodiazepinas

Un hecho importante es que todas ellas presentan un mismo perfil farmacodinámico, pero sus propiedades farmacocinéticas son diferentes. Por ello, las diferencias existentes entre los distintos derivados son más cuantitativas que cualitativas.

Las 1,4-benzodiazepinas fueron las primeras en sintetizarse e introducirse en la clínica. Entre ellas hay gran cantidad de fármacos como el clordizepóxido, el diazepam, el oxazepam, el medazepam, (Fig 6). Según las diferentes estructuras químicas de las 1,4-benzodiazepinas se pueden distinguir varios subgrupos: imidazolobenzodiazepinas (midazolam). Nitrobenzodiazepinas (nitrazepam); flunitrazepam, (clonazepam), oxacinobenzodiazepinas (ketazolam), *oxazolobenzodiazepinas* (oxazolam, cloxazolam) tinobenzodiazepinas (brotizolam); triacinobenzodiazepinas (triazodiona); y triazolobenzodiazepinas (triazolam, alprazolam, adinazolam, estazolam). Entre las 1,5-benzodiazepinas destaca el clobazam y entre las 3,4-benzodiazepinas el tofisopam.²³

Todas las benzodiazepinas en mayor o menor medida son sustancias liposolubles y de carácter básico, excepto el oxazepam y el lorazepam, que son anfolitos y pueden descomponerse por su exposición a la luz.

Farmacocinética

El perfil farmacocinético de las benzodiazepinas presenta algunas diferencias notables, y se aprovechen para elegir la más adecuada para las distintas situaciones clínicas.

Las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral. Alcanzan las concentraciones máximas entre 30 minutos y 6 horas. Así, por ejemplo, el diazepam, el alprazolam y el triazolam se absorben mucho más rápidamente que el oxazepam y el prazepam. En relación con ello está la rapidez de inicio de los efectos, lo cual puede ser deseable cuando se utilizan como hipnóticos y no tanto cuando se emplean con otros fines.

La biodisponibilidad oral de las benzodiazepinas oscila entre el 75 y el 100%. En el caso del clorazepato dipotásico, debe administrarse por vía oral, ya que debe hidrolizarse en el medio ácido del estómago y transformarse en nordiazepam, su metabolito activo.

Por vía intramuscular (salvo el lorazepam) su absorción es muy irregular y existe el riesgo de que precipiten, por lo que pueden obtenerse niveles plasmáticos más bajos que los obtenidos tras la administración oral. En la práctica clínica, la vía intramuscular no es recomendable para las benzodiazepinas.²³

Algunas benzodiazepinas se pueden usar por vía intravenosa (p. Ej. el diazepam). Esta vía se reserva para casos de urgencia (síndrome de abstinencia del alcohol etílico, estado epiléptico). Se debe valorar siempre la posibilidad de que se produzca una depresión respiratoria, lo cual es más probable si el paciente presenta algún tipo de enfermedad respiratoria, si el enfermo está bajo los efectos del alcohol etílico u otro depresor del sistema nervioso central, o si se inyecta con rapidez, por lo cual debe administrarse muy lentamente (menos de 10mg/minuto).

Las benzodiazepinas son muy liposolubles y presentan un elevado volumen aparente de distribución, atraviesan la barrera hematoencefálica y alcanzan el tejido cerebral. Se acumulan en el tejido adiposo.

El volumen aparente de distribución por la acción de la albumina oscila entre un 85 y un 100%, salvo en el caso del clonazepam (50%) y alprazolam (70%), cuya unión es menor, lo que explica la pequeña fracción de fármaco libre (no unido a proteínas, que es el farmacológicamente activo). Las benzodiazepinas son metabolizadas en mayor o menor medida por el sistema microsomal hepático. Pueden ser varias las reacciones de biotransformación que tienen lugar oxidación, N-desmetilación, desalquilación, hidroxilación y posterior conjugación con ácido glucurónico. Las nitrobenzodiazepinas pueden sufrir una nitrorreducción del grupo nitro con posterior N-acetilación.

Una de las particularidades de la biotransformación de las benzodiazepinas es que la mayor parte de ellas origina metabolitos activos. En algunos casos, la semivida plasmática de eliminación de estos metabolitos es relativamente similar a la del fármaco original y por ello carece de trascendencia clínica. Sin embargo, en otros casos, los metabolitos presentan una semivida plasmática de eliminación sensiblemente mayor que la del fármaco original; en este caso dichos metabolitos sí tienen trascendencia clínica. Así el N-desmetildiazepam o nordiazepam es un metabolito común a varias benzodiazepinas y su semivida plasmática de eliminación oscila entre 30 y 100 horas, sensiblemente mayor que la de los fármacos de origen; diazepam (20-70 horas) y clordiazepóxido (5-30 horas).

En el caso de flurazepam, su semivida plasmática es de 1-23 horas y su metabolito activo, el N-dealquilflurazepam, presenta una semivida plasmática de eliminación sensiblemente más larga (47-100 horas). Algunos fármacos como el lorazepam, el temazepam y el triazolam no poseen metabolitos activos o no tienen importancia clínica, por lo que son mejor tolerados por ancianos o pacientes con insuficiencia hepática.²³

Los benzodiazepinas se eliminan por el riñón, generalmente en forma de metabolitos inactivos, una pequeña parte puede eliminarse por vía rectal. La formación de metabolitos activos y la posibilidad de acumulación en casos de tratamiento crónico explica la escasa relación que existe entre concentraciones plasmáticas y efecto farmacológico. Por otra parte las benzodiazepinas son fármacos en los que generalmente carece de importancia el control de los niveles plasmáticos.²³

Según su semivida de eliminación se pueden distinguir cuatro tipos de benzodiazepinas.²³

- Benzodiazepinas de acción prolongada, por ellas mismas o sus metabolitos (lo más frecuente) tienen una semivida plasmática de eliminación superior a cuarenta horas.
- Benzodiazepinas de acción intermedia, por ellas mismas o por sus metabolitos tienen una semivida plasmática de eliminación entre 20 y 40 horas.
- Benzodiazepinas de acción corta, presentan una semivida plasmática de eliminación comprendida entre 5 y 20 horas.
- Benzodiazepinas de acción ultracorta, poseen una semivida plasmática de eliminación inferior a 5 horas.

La duración de la semivida plasmática de eliminación de las benzodiazepinas y de sus metabolitos está en relación con la duración del efecto, de ahí el interés de esta clasificación. Las benzodiazepinas de acción ultra corta, de acción corta y algunas de acción intermedia no originan metabolitos activos, o éstos no tienen importancia clínica, por lo que son de elección para pacientes con trastornos hepáticos.

Farmacodinamia

Las benzodiazepinas son fármacos depresores del sistema nervioso central, con efecto selectivo sobre algunas estructuras (sistema límbico) sin afectar a otras (corteza cerebral). Destacan los siguientes efectos:²³

- Acción ansiolítica. Aun cuando en la producción y el control de la ansiedad se encuentran implicados varios sistemas cerebrales, las

benzodiazepinas podrían actuar principalmente por cambios en los afectos (sistema límbico) y modificaciones de la conducta de recompensa o castigo (fascículo prosencefálico medial). A la acción ansiolítica contribuye su efecto anticonflicto y su efecto antiagresivo. En los modelos de conflicto, las benzodiazepinas reducen la conducta de evitación (supone castigo) sin afectar a la conducta de recompensa (supone premio). En la especie humana, este efecto anticonflicto (desinhibidor) se relacionaría con la reducción de las consecuencias de la frustración y el miedo. Las benzodiazepinas producen un efecto antiagresión, de amansamiento, y se ha observado en algunos modelos experimentales con animales.

- Acción hipnótica. Todas las benzodiazepinas producen sedación e inducción del sueño dependiendo de la dosis. Este efecto se relaciona con la reducción de la actividad psicomotora y cognoscitiva, con la cual también están relacionadas otras acciones (efecto relajante del músculo esquelético y sobre la memoria). Las distintas benzodiazepinas, aún cuando pase el efecto hipnótico, no corrigen las alteraciones del ritmo de estos sujetos, sino que además puede alterarlo. Así junto con un aumento del tiempo total de sueño y un menor número de veces en que el individuo se despierta inducen una disminución de la fase 1 del sueño, REM (*rapid eyes movements*), una tendencia a la reducción de las fases 3 y 4 (sueño de ondas lentas) y un incremento de la fase 2 entre espacios otros cambios.
- Acción relajante del músculo esquelético. Las benzodiazepinas relajan la musculatura estriada esquelética, al facilitar la acción de las interneuronas inhibitoras (inhibición presináptica) en el tronco encefálico y la médula espinal interfiriendo los reflejos mono y polisinápticos con esta acción miorrelejante se relaciona la descoordinación motora que producen las benzodiazepinas.
- Acción anticonvulsiva. Las distintas benzodiazepinas se comportan como anticonvulsivos, y han demostrado su acción en varias pruebas (convulsiones inducidas por el pentametilene tetrazol o cardiazol, estrinina subestimulación múltiple y lesiones corticales coicatriciales).
- Acción sobre la memoria. Las benzodiazepinas interfieren la transferencia de información de la memoria inmediata en la memoria a largo plazo, con lo cual se produce un déficit temporal de la memoria (amnesia anterógrada), lo que puede tener interés en su empleo como medicación preanestesia.

Toxicidad

En general, las benzodiazepinas son fármacos bien tolerados, por lo que la aparición de efectos adversos es poco frecuente y de poca importancia. El efecto no deseado más frecuente es el exceso de sedación y la somnolencia, si bien se suele presentar cierto grado de tolerancia a las pocas semanas de tratamiento. Con las benzodiazepinas de acción prolongada intermedia, usadas como hipnóticos aparecen efectos residuales al día siguiente (resaca). Además de la sedación y la somnolencia suele sobrevenir un deterioro de las funciones mentales y motoras: disminución de la atención, de la capacidad de concentración y de decisión, aumento del tiempo de reacción, amnesia anterógrada, descoordinación motora y disartria. Ante la aparición de estos efectos no deseados debe advertirse al paciente del riesgo de conducir y realizar ciertos trabajos mecánicos. Con las benzodiazepinas puede presentarse además cefalea, debilidad y efectos colaterales de tipo anticolinérgico (visión borrosa, sequedad de boca). Otros efectos de más rara presentación son vértigo, náuseas, vómitos, diarrea, dolores epigástricos, erupciones cutáneas, fiebre e impotencia.

En raras ocasiones aparecen reacciones paradójicas que cursan con aumento de la ansiedad, pesadillas, incremento de la hostilidad, comportamiento maniaco o hipomaniaco, etc. Dichas direcciones se han descrito más frecuentemente con el nitrazepam y el flunitrazepam. Por vía intravenosa como se ha comentado antes, pueden ocasionar depresión respiratoria, por lo que deben inyectarse lentamente; hay que evaluar el estado pulmonar y la posibilidad de que el paciente se encuentre bajo los efectos de fármacos depresores del sistema nervioso central. Se discute su efecto teratogénico, por lo que no es aconsejable administrar benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo, la mayoría de los efectos no deseados de las benzodiazepinas aparece más; frecuentemente con dosis altas, en pacientes ancianos y /o del combinarse con otros fármacos depresores del sistema nervioso central.

La intoxicación aguda, ya sea accidental o intencionada (suicidio) es relativamente frecuentemente con estos fármacos. Aun así, no suele suponer un grave problema, generalmente sólo llega a producir un coma superficial, y se conserva la función cardiorespiratoria. Sin embargo, en ocasiones puede aparecer cierto grado de hipotensión arterial y depresión respiratoria. En general se considera que ingiriendo sólo benzodiazepinas es casi imposible producir la muerte del intoxicado. La mortalidad de la sobredosis por benzodiazepinas es muy baja (inferior al 0.1 %), y los casos más graves los constituyen las intoxicaciones por triazolam, alprazolam, midazolam y temacepam. Para la intoxicación por benzodiazepinas se utiliza un antagonista específico (flumazenil) administrado por vía intravenosa. Por

el contrario, si el paciente ha ingerido alcohol etílico y otros depresores del sistema nervioso central, la situación es mucho más grave. En estos casos las medidas terapéuticas deben ir encaminadas a contrarrestar los efectos de los fármacos asociados a la ingestión de benzodiazepinas.²³

Las benzodiazepinas también producen farmacodependencia (dependencia física y dependencia psicológica), es más probable en aquellos sujetos que las toman durante mucho tiempo y en dosis altas y presentan cierto grado de inestabilidad psíquica.

En los pacientes dependientes de benzodiazepinas la supresión brusca de su administración produce un síndrome de abstinencia, por lo general no suele ser muy grave y cursa con aumento de la ansiedad, irritabilidad, insomnio, crisis de angustia, palpitaciones, temblor y cefalea en la mayoría de los casos, simula un cuadro de ansiedad y la distinción entre el síndrome de abstinencia y un retorno al trastorno de ansiedad de base es difícil. El síndrome de abstinencia de las benzodiazepinas, aparece al cabo de pocas horas y tiene mayor intensidad con las benzodiazepinas de acción corta y ultracorta. Tarda mucho más en aparecer con las benzodiazepinas de acción intermedia o prolongada, pues alcanza su máximo al cabo de 5-7 días y su intensidad es mucho menor. Es muy importante recordar que los tratamientos prolongados con benzodiazepinas deben suspenderse muy lentamente. Diversos estudios han indicado que la presentación del síndrome de abstinencia es más frecuente *con* los preparados de acción ultrarrápida y rápida.²³

3.5.7 BARBITÚRICOS

Los barbitúricos son derivados de la malonilurea o ácido barbitúrico (2,4,6-trioxohexahidropirimidina). De acuerdo con su farmacocinética se clasifican en barbitúricos de acción prolongada (barbital, fenobarbital), barbitúricos de acción intermedia (alobarbital, amobarbital), barbitúricos de acción rápida o corta (pentobarbital, ciclobarbital, secobarbital, heptabarbital) y barbitúricos de acción ultracorta o ultrarrápida (evipán sódico, pentotal sódico). Los barbitúricos se administran por vía oral o parenteral, pero los barbitúricos de acción ultrarrápida que se emplean fundamentalmente como anestésicos generales se administran por vía intravenosa (fig. 7). Los barbitúricos se difunden ampliamente por el organismo y atraviesan la barrera placentaria, por lo tanto pueden resultar teratogénos. El barbital no se biotransforma en el organismo, pero sí el resto de los barbitúricos, cuyos metabolitos conjugados se eliminan por la orina. La oxidación de los radicales a nivel del carbono 5 es la biotransformación más importante que produce la terminación biológica. La oxidación da por resultado formación de alcoholes, cetonas, fenoles o ácidos carboxílicos, pueden aparecer en la orina como tales o como conjugados del ácido glucurónico.²⁷

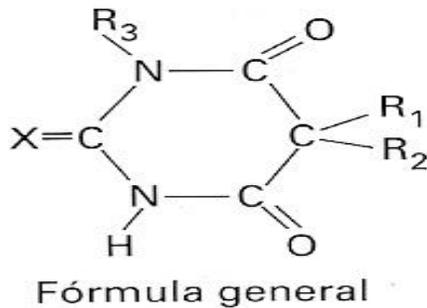


Fig.7. Fórmula general de los barbitúricos

Los barbitúricos depresores no selectivos del sistema nervioso central son estabilizadores inespecíficos de membrana y facilitan la neurotransmisión mediada por el ácido gamma-amino-butírico (GABA).

Los barbitúricos se comportan como sedantes, hipnóticos, anticonvulsivos y anestésicos generales. No son analgésicos, pero potencian los efectos de los analgésicos opiáceos y no opiáceos (fenómeno de Starkenstein) y son inductores enzimáticos. Tienen con el alcohol etílico semejanza en su farmacodinamia, en dosis bajas inicialmente producen pseudoexcitación por inhibición.

La intoxicación barbitúrica aguda cursa con embriaguez barbitúrica, seguida de coma profundo, relajación muscular, alteraciones reflejas, depresión respiratoria y colapso vasomotor. Los barbitúricos administrados de manera prolongada pueden producir fármacodependencia con dependencia física, psicológica y grave con síndrome de abstinencia. No existe ningún antídoto verdaderamente eficaz para tratar la intoxicación barbitúrica aguda.

Los barbitúricos se emplean para tratar la ansiedad, aunque han sido superados por las benzodiazepinas, el insomnio y la epilepsia (gran mal epiléptico, estado epiléptico y convulsiones febriles). Se utilizan también como anestésicos generales por vía intravenosa y en el narcoanálisis basado en el viejo adagio latino <In vino veritas>. La dosis hipnótica habitual oscila entre 0.1 y 0.3 g. La dosis sedanteansiolítica es un tercio de la dosis hipnótica, la dosis como anestésicos generales por vía intravenosa es tres veces superior a la dosis hipnótica. Dosis de 5-10 g pueden provocar intoxicaciones muy graves.

Los barbitúricos no se recomiendan como hipnóticos. Predisponen a la tolerancia, la habituación y la dependencia y entrañan mayor riesgo de suicidio que otros hipnóticos. Además inducen intensamente a las enzimas hepáticas provocando gran número de interacciones farmacológicas.

Recientemente se ha introducido en terapéutica un nuevo derivado barbitúrico, el febarbamato o fenobamato con propiedades ansiolíticas, sedantes e hipnóticas. Se utiliza para el tratamiento del insomnio, el alcoholismo y los temblores. Entre sus efectos no deseados destacan sedación somnolencia y ataxia. Induce farmacodependencia y desarrollo de tolerancia.

Las piperindionas (glutetimida y metiprilona) son isómeros de los barbitúricos y tienen una acción bastante prolongada. También pueden producir tolerancia y adicción.

La glutetimida es intensamente anticolinérgica. ^{27,28}

3.5.8 COCAÍNA

La cocaína es el principal alcaloide de la *Erythroxylon coca*, planta de tallo medio (hasta 2.50m de altura) con una difusión amplia en la América meridional (Cordillera Andina), África, India e Indonesia. ^{27,28}

La concentración de droga obtenida de una planta única sería en proporción inversa a su ritmo de crecimiento: Los ejemplares más ricos en alcaloides son aquellos de menores dimensiones o bien aquellos que han crecido más allá de los 50 metros de altitud.

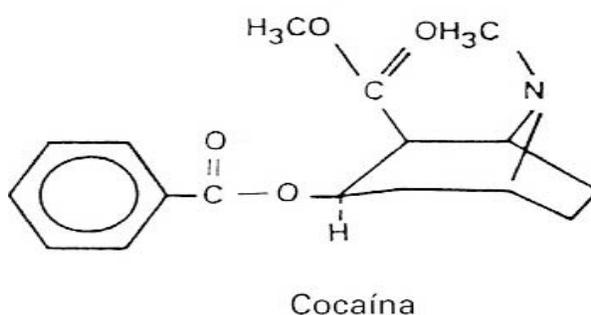


Fig. 8 Estructura de la cocaína

La acción psicoestimulante de la cocaína era ya conocida y disfrutada por los antiguos incas, hicieron un *uso* rígidamente circunscrito a la esfera ritual (ceremonias religiosas): las hojas se masticaban junto a una cierta cantidad de álcali (cal o ceniza) que liberaban el alcaloide (básico) haciéndolo fácilmente absorbible a través de la cavidad oral. Los conquistadores españoles difundieron ampliamente el consumo de la droga distribuyéndola entre los esclavos que podían de este modo trabajar durante más de un día sin alimento ni descanso también en altitudes elevadas.

La Erythroxilon coca fue importada de Europa en el siglo pasado y el químico alemán Niemann aisló el principal alcaloide, denominándolo "cocaína".

Las drogas, recogidas de ejemplares de al menos dos años de edad, son generalmente sometidas a desecación, y transformadas en un homogeneizado (pasta de coca).

Bajo esta forma, la cocaína llega a ser pronto popular como droga de efecto anoréxico, tónico y euforizante; es sometida sucesivamente a la atención del mundo científico por Sigmund Freud, que la utilizó como alternativa desafortunada en la deshabituación de los morfinómanos. El principio activo también es utilizado en varias preparaciones comerciales: entre las más difundidas, recordemos el "Vin Mariani" (vino de coca) y el prototipo de la Coca-Cola (cocaína y cafeína en vehículo almibarado), originalmente empleado como remedio contra el dolor de cabeza.^{27,28}

La cocaína puede ser ingerida por varias vías: inhalada ("snorting") inyectada por vía intravenosa (habitualmente mezclada *con heroína*), o bien fumada.

La venta se hace generalmente bajo forma de hidrocloruro salino, un polvo blanquecino que contiene cerca del 25% de principio activo habitualmente "cortada" con azúcares (manitol, lactosa, sucrosa); sustancias psicotrópicas (cafeína, efedrina); anestésicos (lidocaína, procaína).

El llamado "crack" es un producto de la precipitación de la sustancia activa después del calentamiento del cloruro de cocaína en presencia de bicarbonato o amoníaco; la droga se coagula en "ladrillos", pueden ser desmenuzados en cristales y fumados. La combustión produce un característico crujido (cracking), que da el nombre a la preparación. El rápido y enérgico efecto euforizante es la base del abuso de la cocaína, se extiende con rapidez vertiginosa.

En los Estados Unidos, la población de consumidores es evaluada en 4 a 6 millones de individuos, comprendiendo prácticamente todas las clases sociales; La limitación del consumo impuesta por el elevado costo de la droga purificada es la causa de su venida a menos desde que hay disponibles preparaciones más potentes y económicas.

FARMACOLOGÍA

La cocaína es un derivado del ácido benzoico (éster benzoico del aminoalcohol ecgonina). Químicamente tiene pues la estructura de una base azoada, análoga a la atropina, presentando efectos farmacológicos completamente distintos. La base del efecto anestésico, obtenible mediante suministro a dosis bajas, es el bloqueo del flujo de sodio a través de la membrana neuronal, con la consiguiente elevación del umbral de excitación celular. Los efectos principales son, sin embargo, la estimulación de la liberación de adrenalina y noradrenalina y el bloqueo de su "re-uptake" postsináptico, después de la toma de la droga, se observa un cuadro de estímulo adrenérgico, con midriasis, vasoconstricción y taquicardia.^{27,28}

Paralelamente se manifiesta un efecto subjetivamente euforizante, con aumento del tono psíquico y consecuentemente de la estima de sí mismo, tendencia a la hiperactividad, hiperestimulación sexual. A la fase de estimulación central ("rush") la sustituye sin embargo rápidamente un "rebound" depresivo de la actividad cortical ("crash"). El deseo de prevenir estos efectos indeseables desencadena en el cocainómano la espiral de automantenimiento con la ingestión de la sustancia. La intoxicación por cocaína es clínicamente indistinguible de la de amfetamina.²⁷

Pueden manifestarse alucinaciones sensoriales, temblores, irritabilidad, sudoración, confusión mental, objetivamente es frecuente la elevación del ritmo cardíaco e hipertensión. La dosis mínima letal es aproximadamente 1.2 gramos en sujetos no habituados. También se dan intoxicaciones mortales a veces por absorción en mucosa de cantidades mucho menores (alrededor de 300 mg). En estos casos raros, la sintomatología está impresa de un estado agudo, con fiebre elevada, convulsiones, shock.

El consumidor crónico está frecuentemente sujeto a temblores, sudoración y disturbios psíquicos con alteración de la percepción subjetiva; si la droga es habitualmente inhalada, se observa comunmente rinitis crónica, con posibles perforaciones del tabique nasal.

En un cuadro de consumo habitual una dosis excesiva provoca a veces rotura de vasos pequeños, convulsiones epileptiformes, descompensación cardiocirculatoria en sujetos predispuestos. El efecto anorexigénico y excitante de la droga lleva a la larga a una desnutrición y decaimiento orgánico, exponiendo al sujeto al riesgo de infecciones.

Farmacocinética

Tres principales metabolitos de la cocaína son la benzoilecgonina, la metilecgonina éster y la norcocaína (cuyo nitrato tiene acción hepatotóxica). Las enzimas (esterificados) que catalizan la escisión del compuesto son preponderadamente difundidos en el plasma y en el hígado; las enzimas parecen tener menor afinidad por la cocaína, pero más rápida cinética de reacción.^{27,28}

Según la modalidad de consumo (en el 60% de los casos la droga es insuflada en la cavidad nasal -snorting-, cerca del 20% fumada, y otro 20% por vía intravenosa), la droga presenta características farmacocinéticas diferentes.

Las curvas de absorción y eliminación son muy semejantes después de la ingestión con humo o por vía endovenosa, dado que en ambos casos las concentraciones en sangre alcanzan la fase de "plateau" después de aproximadamente 5 minutos; sin embargo, la biodisponibilidad de la sustancia fumada es solamente del 57% y esto explica por qué los fumadores de cocaína toman la droga en dosis mucho mayores que las habituales para los consumidores por vía endovenosa. Después del consumo intranasal, la máxima concentración plasmática es alcanzada sólo después de los 45 minutos.

Estos datos han verificado también indirectamente, midiendo el metabolito benzoilecgonina en el suero; después de la administración intranasal, el "plateau" hemático se alcanza con más retraso y se mantiene estable durante 4 horas aproximadamente mientras que en el caso de la administración endovenosa o mediante el humo, la formación de metabolitos es mucho más rápida. Las concentraciones encefálicas de noradrenalina y dopamina parecen aumentar muy rápidamente después de una dosis elevada de cocaína, este aumento es de breve duración seguido de un descenso por debajo de los valores normales. Este fenómeno es la causa de la percepción subjetiva de las fases de "rush" y "crash".

En ambos casos los mediadores están enseguida presentes en concentraciones notablemente menores en el consumidor crónico, en el cual se encuentra también una notable disminución del contenido en serotonina seguido de la inhibición (cocaína dependiente) de la enzima triptófano hidroxilasa.

En el plano del comportamiento, estas modificaciones biomoleculares corresponden a una fase psicológica que los autores anglosajones han definido con el término de "cockcd out". Los procesos de las ideas se hacen dificultosos y el individuo se vuelve sospechoso, agresivo, a menudo afectado por ideas paranoicas. También se contrae una verdadera dependencia física rápidamente observada en "síndrome" de suspensión de la droga, se manifiesta con irritabilidad, estado depresivo, debilidad e hiporreactividad sexual, tales síntomas no pueden ser interpretados exclusivamente por su base psicopatológica y tenemos que asumir su efecto sinérgico siendo el deshabitamiento de la cocaína extremadamente arduo.²⁷

3.5.9 OPIACEOS

Los opiáceos son una clase de sustancias extraídas de la *Papaver somniferum*, una planta endémica de algunas regiones del medio y extremo oriente usada desde tiempos antiquísimos. Se han encontrado cáscaras de papaver opio entre los restos de palafitos mientras que la primera referencia escrita aparece en el obra de Teofrasto (Siglo III a.c.), que usa el término "opión" (en griego 'zumo de papaver'). Bien conocida por los médicos árabes, utilizaron sabiamente por sus propiedades antidiarreicas, el opio se redescubrió y reintrodujo en Europa por parte de Paracelso, siendo a finales del siglo XVII cuando el fármaco en cuestión era bien apreciado y utilizado por sus propiedades analgésicas. En el pasado en muchos países orientales la opiofagia y el fumar opio provocaron devastadores efectos en la sociedad favoreciendo en algunos casos la caída de imperios como fue el caso del chino; el mundo occidental, sin embargo, estaba poco interesado por esta forma de abuso hasta que se inventó la aguja hipodérmica y se utilizaron de forma generosa los morfínicos sobre el campo de batalla, lo cual indujo verdaderas formas de dependencia (se hablaba a tal propósito de la "enfermedad del soldado"). En el año 1806 Sertumer aisló del extracto bruto el primer principio activo, al que llamó "Morfina" en honor de Morfeo, el dios griego del sueño. Sucesivamente se fueron aislando otras dos sustancias dotadas de efectos estupefacientes, la codeína y la tebaína, más una veintena de otros alcaloides carentes de acciones psicotrópicas.²⁷

Farmacología

La morfina (fig. 9), la diacetil-morfina o heroína y los otros opiáceos similares a la morfina son capaces de producir potentes efectos sobre el SNC, el tubo digestivo, órganos y sistemas. Los síntomas más frecuentes asociados a su administración comprenden analgesia, somnolencia, cambios en el estado del carácter y depresión respiratoria, ésta última

representa la principal causa de muerte en los casos de sobredosificación. Sin embargo, junto a las notorias acciones depresoras sobre el SNC están presentes otros efectos de carácter excitatorio, capaces de producir miosis, espasmo de la musculatura y del aparato biliar gastrointestinal; recordaremos el uso como antidiarreico durante muchos siglos antes de utilizarse como analgésico.

El mecanismo de acción de estas sustancias está ligado a la presencia en el SNC y otros órganos diana de receptores específicos y saturables, que se subdividen en MU, KAPPA, DELTA y SIGMA, cada uno de los cuales parece mediar un tipo particular de efectos. Distribuidos por varias zonas del cerebro, pareciendo sin embargo más numerosos a nivel de la sustancia gris periacueductal, del tálamo y de la amígdala; ésta última estructura no parece estar relacionada con el fenómeno de la analgesia sino más bien con los efectos emocionales de los opiáceos.²⁷

Fisiológicamente, estos receptores interactúan con las endorfinas, péptidos opiáceos cuya función todavía no es del todo conocida.

La inyección endovenosa de heroína o morfina provoca casi instantáneamente una oleada de sensaciones que los farmacodependientes refieren como similar a la de un orgasmo intenso llamado "rush" inicial, que se desaparece en menos de un minuto. A este primer efecto le sigue un estado de "indiferencia soñante" de duración variable con relación al grado de tolerancia desarrollado.

Si se consumen regularmente, la morfina y la heroína inducen muy de prisa tolerancia a muchos (pero no a todos) de sus efectos, de tal forma que para alcanzar la misma sensación, el toxicómano debe inyectarse dosis crecientes de droga, hasta 4 gramos en 24 horas.²⁶ Sin embargo, también los sujetos ya más habituados a las acciones euforizante y depresivas siguen presentado miosis. La falta de consumo de la droga, en estos sujetos desencadena un típico "síndrome de abstinencia", reversible en el momento por la administración de opiáceos. Es característico que después de 8-12 horas desde la última administración aparezca lagrimeo, sudoración abundante y rinorrea. Después de 12-14 horas el sujeto se adormece; se trata no obstante de un sueño agitado, al despertar esta más nervioso y fatigado que al principio. Con el paso de las horas van apareciendo otros síntomas, cada vez más graves, como temblores, insomnio, vómitos y diarrea, calambres abdominales y violentos dolores óseos y musculares. Normalmente, los fenómenos más llamativos del síndrome de abstinencia desaparecen entre 7 a 10 días. Sin embargo, algunos trastornos del comportamiento menos aparentes, endocrino o de otros muchos parámetros fisiológicos, se mantienen durante más tiempo. El tratamiento de la dependencia a los opiáceos prevee, además del oportuno acercamiento psicológico, el suministro controlado de metadona, un

fármaco sintetizado en Alemania durante la Segunda Guerra mundial.

A pesar de que la estructura es a primera vista muy distinta de la morfina, la metadona es capaz de unirse de forma potente a los receptores MU, simulando muchas de las actividades farmacológicas de los opiáceos. La administración oral hace muy práctico el uso de la metadona; sin embargo, este tipo de tratamiento no está todavía universalmente aceptado.

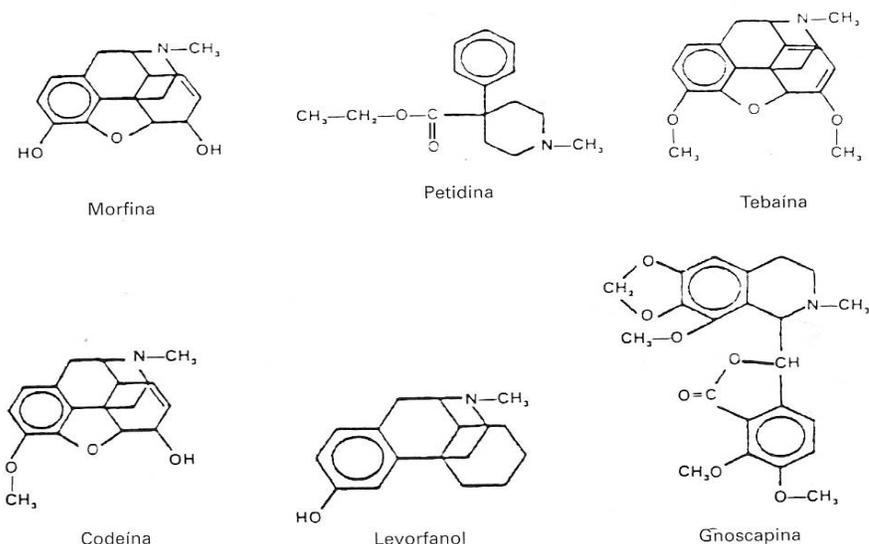


Fig. 9 Estructura química de diferentes opiáceos.

Farmacocinética y metabolismo

Absorción: los alcaloides fenantrénicos y sus derivados semisintéticos se absorben bien por vía oral en tramos del intestino delgado. Sin embargo, esta absorción es escasa en el caso de la morfina y la heroína. Por vía parenteral, la absorción es buena, y es de elección la vía subcutánea. El periodo de latencia de la morfina por esta vía es de 30 minutos, el efecto máximo se alcanza al cabo de una hora y persiste de 3 a 5 horas. Por vía intravenosa, el periodo de latencia es de 5 minutos.²³

Distribución: la morfina y sus derivados se distribuyen uniformemente por todas las estructuras corporales. Se unen 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, y atraviesan la barrera placentaria, de ahí el peligro durante el parto,

pues provocan la asfixia del recién nacido.

En el transcurso de la lactancia debido al pH ligeramente ácido de la leche, pueden eliminarse por la glándula mamaria. Por esto esta contraindicada la administración de opiáceos durante la lactancia, pues se han dado casos de dependencia de lactantes cuyas madres tomaban hipnoanalgésicos, con grave síndrome de abstinencia. Debido al pH ácido del jugo gástrico, la morfina alcanza concentraciones relativamente elevadas (atrapamiento por ionización).

Biotransformación: la morfina es inactivada por el hígado conjugándose con el ácido glucurónico en posición 3 ó 6, utilizando morfina radiactiva se ha observado que un 5% del fármaco administrado sufre N-desalquilación y se transforma en normorfina. La codeína experimenta O-desalquilación y se transforma en morfina, aun puede transformarse en norcodeína. La heroína se hidroliza en el organismo y se convierte en morfina.

Eliminación: los alcaloides fenantrénicos y sus derivados se eliminan fundamentalmente en la orina en forma libre o conjugada. Un 10% se eliminan por las heces. Antes se daba mucha importancia a la eliminación de la morfina por el jugo gástrico. Por la glándula mamaria se elimina una pequeña cantidad, lo que hay que tener en cuenta para no prescribir estos preparados durante la lactancia. La eliminación de todos estos derivados tienen lugar en las 6 horas siguientes a la administración, la semivida plasmática de la morfina es de 3 horas, su volumen aparente de distribución es de 3.2 L/kg y sus concentraciones plasmáticas efectivas oscilan entre 65 y 80 µg/mL.²³

Acciones farmacológicas

Sistema nervioso central: 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 medula espinal; en cuanto al tronco encefálico unos centros son estimulados (centro del vomito, núcleo de Edinger-Westphal) y otros deprimidos (centro respiratorio y de la tos).

En dosis de 10 mg, la morfina alivia el dolor, suprime las sensaciones desagradables (miedo, aprensión, hambres), producen euforia, si el ambiente es propicio, el sujeto se duerme. Dosis altas provocan sueño y todavía más altas, coma.²³

3.6 Detección del consumo de droga

Como se puede comprender, la forma de determinar si una persona utiliza algún tipo de droga es mediante la detección de los metabolitos. La detección de metabolitos de drogas de abuso en la actualidad es una practica muy extensa y difundida entre las que se encuentran.²⁹

- Pruebas pre-trabajo, para detectar a los aspirantes con problemas de abuso de drogas.
- Para detectar personas que usan drogas durante la realización de su trabajo y que representan alguna autoridad o que pueden afectar adversamente un producto o servicio.
- Pruebas de prisioneros y personas en prueba o bajo palabra de honor, por que esta gente tiene una alta probabilidad de reanudar actividades criminales si utilizan drogas.
- Personas que se encuentran en un programa de rehabilitación de drogas para vigilar la reincidencia de la dependencia la droga y para amonestar su progreso durante el tratamiento.
- Pruebas de atletas para controlar sustancias como parte de un programa más comprensivo para detectar sustancias que pueden afectar la ejecución en eventos deportivos.
- Pruebas en estudiantes en programas voluntarios diseñados para desalentar el uso de drogas.
- Pruebas a pacientes sospechosos de estar siendo abusados o controlados con sustancias, algunos pacientes pueden requerir más estudios de laboratorio sí se sospecha la presencia de otra sustancia tóxica.

Las repercusiones de un resultado positivo o negativo en una prueba de detección de metabolitos de drogas de abuso pueden ser muy serias, por consiguiente debe mantenerse controlados todos y cada uno de los factores que intervienen en la realización de dicho examen y la única manera de tener todo esto bajo control es el apego a los lineamientos y normas especificas o mejor aún, obteniendo un reconocimiento por parte de una entidad de acreditación (EMA) ya que esto dará confiabilidad al resultado emitido.

En un laboratorio como el de química legal es necesario garantizar la calidad en los resultados que emite, con esto se eliminarán factores que pongan en duda los resultados y como consecuencia llegue a la desestimación de un dictamen emitido por los peritos. Además, los resultados emitidos deben ser confiables y oportunos, ya que un laboratorio de química legal es una entidad clave que contribuye activamente en la investigación de los indicios, evidencias y pruebas. Para lograrlo se requiere implementar el sistema de aseguramiento de la calidad.

3.7 APEGO A LOS REQUISITOS TÉCNICOS DE LA NMX-EC-15189-IMNC- 2006. APLICADOS PARA LA DETECCIÓN DE METABOLITOS DE DROGAS DE ABUSO

De acuerdo a NMX-EC-15189-IMNC-2006 muchos factores determinan el desarrollo correcto y confiable de los ensayos efectuados por un laboratorio. Estos factores incluyen: ^{19,36}

- Factores humanos
- Instalaciones y condiciones ambientales
- Métodos de ensayo y calibración y validación de métodos
- Equipo
- Trazabilidad de la medición
- El muestreo
- El manejo de los elementos de ensayo.

La extensión en la que los factores contribuyen a la incertidumbre total de la medición difiere considerablemente entre tipos de ensayos. El laboratorio debe tomar en cuenta estos factores en el desarrollo de los métodos y procedimientos de ensayo, en la capacitación y calificación del personal y en la selección y calibración del equipo que utiliza , ³⁰

3.7.1 Manejo de los elementos de ensayo y calibración

Según la NMX-EC-15189-IMNC-2006 el laboratorio debe tener procedimientos para la transportación, recepción, manejo, protección, almacenaje, retención y/o disposición final de los elementos de ensayo, incluyendo todas las provisiones necesarias para proteger la integridad del elemento ensayado, para proteger los intereses del laboratorio y del cliente. ³⁰

Por la farmacocinética de las drogas de abuso el uso de la orina (elemento de ensayo) como muestra para la detección de drogas presenta indudablemente aspectos ventajosos. De hecho 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. ²⁹

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

Realmente la concentración urinaria de una determinada sustancia esta enormemente influenciada por el volumen urinario, a su vez depende de la cantidad 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.²⁹

Resumiendo, utilizar orina como muestra en la detección de drogas tiene ventajas y desventajas. Los pros y los contras son tanto aspectos técnicos como estéticos.³⁰

Ventajas

- Producto de desecho normal
- Recolección no invasiva
- Solución acuosa
- Fácilmente disponible
- Las drogas y sus metabolitos son fácilmente identificables y se encuentran presentes por más tiempo que en los otros fluidos corporales.

Desventajas

- La orina contiene sustancias potencialmente interferentes.
- Es fácilmente adulterable
- El proceso de recolección puede ser ofensivo.

3.7.2 Cadena de custodia

La cadena de custodia es el proceso que sigue el indicio desde el lugar de la toma o lugar de los hechos, hasta el escritorio del juez, pasando por el laboratorio, la agencia del ministerio público, garantizando su integridad, donde todos y cada uno de los pasos ha quedado documentados. Por esto es necesario que el laboratorio deba de realizar procedimientos y documentos (formatos de cadena de custodia según sus necesidades) describiendo de forma detallada la cadena de custodia. Para que los procedimientos sean lo más completo posible, se sugiere incluir las siguientes recomendaciones:^{25,31}

- Las muestras de orina para el escrutinio deben ser tratadas como evidencia legal y deben mantenerse separadas de las muestras clínicas o médicas.

- Determinar los sitios de almacenamiento y quién tiene acceso y por qué. Cada muestra debe ser seguida por documentación en cada momento y asegurada de acceso innecesario.
- Si el laboratorio provee servicio de recolección, examinar las calificaciones del personal y seguridad de la transportación.³¹

Las formas de cadena de custodia documentan el proceso del manejo de muestras desde la recolección hasta el reporte de resultados. La documentación provee evidencia de la Integridad de la muestra identificando las actividades relacionadas a la muestra y los individuos responsables.^{29,31}

Tres grupos manejan las muestras:

- Sitio de colección o recepción
- Transporte
- Laboratorio

En el ANEXO I se muestran ejemplos de documentos de cadena de custodia. Estas formas pueden no ser apropiadas en cualquier situación.

Cada una tiene características diseñadas para satisfacer las necesidades de los programas de drogas específico o laboratorios de monitoreo de drogas. Cualquier cadena de custodia debe reflejar las necesidades del programa y proveer documentación completa fácilmente.^{29,31}

3.7.3 Recolección de la muestra

Las muestras deben ser recolectadas en las instalaciones del empleador en un sitio de recolección especificado o fuera de las instalaciones del empleador, tal como una clínica de medicina ocupacional. El personal en el sitio de la recolección es responsable de:^{29,31,32,33}

1.-Recolectar

2.-Embalar { Etiquetar
Empacar
Transportar

3.7.4 Identificación de las muestras

Registro de muestras (recepción)

Revisar los procedimientos de manejo de muestras. El laboratorio asignará un número a la muestra. Este número será utilizado para identificar y dar

seguimiento a la muestra en el laboratorio. Seguir las recomendaciones siguientes:

- Los números deben ser asegurados y rotulados en el contenedor(o bien utilizando código de barra) y registrados en una bitácora.

Se requieren números preimpresos, con etiquetas que puedan ser identificados fácilmente y no puedan ser cambiados con otras muestras. Frecuentemente se utilizan sistemas computacionales o lectores de código de barras para monitorear la identificación de muestras.

- Se debe mantener la integridad de la muestra cuando es utilizada. Otros análisis o la confirmación pueden requerir muestra del espécimen original. Los procedimientos deben asegurar que sólo se abra una muestra a la vez, concordancia del No. registro y verificar que la cadena de custodia está completa.

3.7.5 Etiquetado

Colocar las etiquetas al contenedor y a la tapa. Esto evitará Intercambio accidental o intencional de las muestras o sus etiquetas de identificación. Las etiquetas deben contener la siguiente información:

- Nombre e identificación del sitio de recolección.
- Fecha y hora de la recolección.
- Nombre o identificación del sujeto.
- Iniciales del sujeto como reconocimiento que la muestra es suya.
- Número de registro para ligar la muestra a la facturación.
- Volumen aproximado de orina recolectada

3.7.6 Métodos de adulteración

Existen varios factores que afectan la validez de la prueba durante la recolección. Muchos de los problemas son debido a la adulteración consciente por el individuo a ser examinado, se debe estar al tanto de todas las posibilidades y tomar las precauciones necesarias en el sitio de recolección para evitarlo.^{29,31,32}

a) Adición de químicos

Se puede adicionar químicos comunes (tales como cloruro de sodio) a la muestra. Se ha reportado que las sustancias químicas son colocadas bajo las uñas de los dedos y liberadas en la orina aún cuando hay un observador presente. Una gran cantidad de químicos pueden ser agregados para adulterar la muestra, el efecto que pueda tener sobre los resultados puede ser muy variado y dependerá de la sustancia agregada, de la técnica utilizada y de los metabolitos a analizar. En la tabla 1 se presentan algunos químicos comúnmente utilizados y su efecto sobre las diferentes técnicas en la detección de un metabolito específico.^{29,31}

Cuadro 11. Sustancias que afectan los procedimientos de ensayo

	Anfetamina	Barbiturico	Benzodiacepinas	Cocaína	Opiáceos	Fenciclidina	Canabinoides
Amonio							+R
Ascorbato							-R
Bicarbonato	-R	-R			-E	-F	
Blanqueador	-R,-E,-F		-E		-R, -E, -F	-R,-E,-F	-E, -F
Detergente		+F		+F			
Drano*	-E	-E	-E	-R, -E, -F	-E		-R, -E
Golden sal**		-F					-R, -E
Jabón de Manos	+F	+F	-E				-R, -E
Peróxido			-E, +F				
Fosfato			-R,-F			-F	-R
Sal (NaCl)	-E	-E	-E	-E	-E	-E	-E
Vanish***	-R				-R		-R
Vinagre							-E,-F
Visine****			-E				-R,-E

*Gel removedor (destapador de tuberías)

**Botón de oro o hidrastate (fármaco utilizado para la congestión e inflamación de las vías respiratorias y estimulante del sistema inmunológico).

***Removedor de manchas multiusos en polvo (contiene oxígeno activo).

****Gotas lubricantes para ojos (descongestionante oftálmico).

R: RIA (Radioinmunoensayo)

E: EMIT (Inmunoensayo múltiple enzimático)

F: FPIA (Inmunoensayo de polarización de fluorescencia)

- Reduce la positividad

+ Aumenta la positividad

b) Daños al contenedor

En algunos casos hacen un orificio con una aguja en el contenedor provocando una fuga que no puede ser detectada hasta que las muestras son retiradas del contenedor del embarque.^{29,31}

c) Adición de jabón

Se han encontrado reportes adicionar jabón del dispensador a la orina en el sitio de recolección.

d) Adición de agua

Se puede adicionar agua del grifo o del contenedor del excusado en el sitio de recolección para diluir la muestra.^{29,31}

e) Orina sustituta

Una orina "limpia" puede ser introducida al sitio de recolección entre las ropas u oculta en el cuerpo. Después la orina es colocada en el contenedor. Dependiendo de la ingenuidad del individuo, la sustitución de orina puede ser difícil de detectar aún si el proceso de recolección es observado.^{29,31}

f) Exceso de consumo de agua

El consumo de grandes cantidades de agua diluye la orina producida. A menos que las concentraciones de la droga o sus metabolitos en la orina sea alta puede ser diluida de tal forma que la detección no pueda ser lograda por la mayoría de las pruebas de escrutinio. Debido al tiempo entre el consumo de agua y la recolección de la muestra, este método de obscurecer el análisis de drogas es inherentemente riesgoso.^{29,31}

g) Beber vinagre

También se ha reportada la ingestión de grandes cantidades de un ácido tal como el vinagre. La acidez en la orina juega un importante rol en la eliminación de la droga y sus metabolitos. Sin embargo, el efecto es variable por que las condiciones de acidez aceleran la eliminación de ciertas drogas. En cualquier caso, es poco probable, si no imposible, que se ingiera suficiente ácido para obtener el efecto deseado sin toxicidad.^{29,31}

Precauciones

Las siguientes precauciones pueden ser consideradas cuando se realicen los procedimientos de toma de muestras o para la realización de un check-list, esto ayudará a realizar la toma de la muestra de una manera adecuada.³¹

Al considerar las precauciones evitaremos algunos problemas y se previenen adulteraciones.

- Cerrar el suministro de agua en el lavabo y retirar dispensadores de jabón.
- Colocar colorante en el agua del excusado para colorear la orina en caso de que sea adicionado a la muestra.
- Requerir que cualquier prenda exterior, tal como suéteres, bolsos, etc. sean dejados fuera, en un locker o área de seguridad.
- Si la recolección ocurre durante un examen físico, toda la ropa puede ser retirada antes del examen y posteriormente recolectar la muestra.
- Anotar cualquier comportamiento extraño.

3.7.7 Control de la integridad de la muestra

a) Observación

Algunos protocolos de recolección requieren un testigo presente durante la recolección. Este es un aspecto muy sensible a menudo provoca respuesta emocional y no se recomienda generalmente en la mayoría de los casos.^{29,31}

b) Volumen

El volumen mínimo aceptable debe ser claramente especificado. Esto puede depender del método de análisis tanto para el examen presuntivo como para la prueba confirmatoria. Usualmente, se requieren entre 50 y 80 mL. La utilización de un contenedor que indique el volumen puede simplificar la medición.

3.7.8 Análisis de la integridad de la muestra

Se pueden realizar cuatro simples pruebas para evaluar la integridad de la muestra:^(29,31-33)

pH: El pH de la orina es una prueba del contenido de acidez de la orina. El pH de la orina esta entre 5.5-6.0. Si el pH esta fuera del rango posible de la orina humana, esto puede indicar adulteración. La prueba de pH se realiza con una tira indicadora humedeciéndola con la orina y leyéndolo en una carta de colores.

Temperatura: Una orina recién recolectada tiene una temperatura de 37°C. Una muestra falsa o adulterada con agua fría puede tener una temperatura menor. Esto puede verificarse con un termómetro o con algún indicador comercial de la temperatura.

Gravedad específica: La gravedad específica mide el total de sólidos contenidos en la orina. La adición de químicos o de agua puede alterar dramáticamente este valor. Existen varios dispositivos simples para su medición. Una muestra aceptable debe tener una gravedad específica de alrededor de 1.010. El rango posible de la gravedad específica de la orina es 1.002 a 1.030.

Apariencia: La orina debe tener un color de pálido a amarillo oscuro y una apariencia ligeramente turbia cuando se agita.

3.7.9 Manejo después de la recolección

Después de la recolección de la muestra, la orina debe ser transferida a un contenedor permanente para su almacenamiento y transporte. El contenedor debe de:^{29,31,32}

- Ser identificado con una etiqueta con fecha hora, firma y huella digital
- Identificado por el sujeto
- Sellado con cinta de seguridad y colocada en una bolsa o caja de seguridad y esta debe ser acompañada por el formato de cadena de custodia.

Seguridad

La seguridad en el sitio de recolección es un aspecto de gran importancia para obtener un resultado válido.

- Almacenar los componentes, etiquetas y empaques de transporte en un área segura. Si las copas de recolección son fáciles de obtener, se vuelve fácil el cambio de muestras.
- No permitir que el donador tenga alguna influencia en el etiquetado, empaque o envío de la muestra.
- Después de la recolección, almacenar las muestras en un refrigerador con cerradura en un área de seguridad.

Empaque

Existen varios tipos de empaques disponibles para asegurar la muestra y proveer medios prácticos para el transporte al laboratorio.

- Algunas veces se utilizan cajas para almacenar y transportar las muestras. Usualmente se incluye material aislante para prevenir fugas. Cuando se envían por paquetería se prefieren las cajas.
- Si no se requiere paquetería, frecuentemente se utilizan bolsas plásticas para las muestras y la documentación acompañante.
- Todas las muestras y contenedores de envío deben contar con sellos de seguridad y documentos de cadena de custodia.

Transporte

Las muestras pueden ser transportadas por mensajería, miembros del staff, servicio de entrega, sin embargo:³¹

- Los donadores de las muestras nunca deben transportar su propia orina.
- Las muestras deben estar acompañadas de documentos de cadena de custodia.
- Un registro de las muestras y números de identificación debe ser verificado contra los paquetes transportados para asegurar que todas las muestras enviadas lleguen al laboratorio
- Cualquier discrepancia debe ser reportada inmediatamente para que se puedan tomar acciones correctivas.

3.7.10 Lista de verificación para manejo de muestras.

La siguiente lista es un ejemplo de pasos críticos a seguir en un procedimiento de manejo de muestras. Probablemente no todos los pasos sean necesarios, en cualquier caso otras consideraciones pueden ser más apropiadas o requeridas por alguna regulación.³¹

Sitio de recolección

1. Informar al sujeto antes de su llegada al sitio de recolección. Sí el sujeto es un aspirante, la información debe ser incluida en las instrucciones para aspirantes.

2. Verificar la identificación del aspirante o empleado con una identificación oficial (firmada y con fotografía).
3. Atestiguar y comparar la firma en la forma de consentimiento.
4. Completar la información en la forma de cadena de custodia.
5. Escribir las iniciales del sujeto en las etiquetas de los contenedores de recolección de orina en el orden establecido.
6. Seguir los procedimientos de recolección de la muestra.
7. La muestra de orina debe ser:
 - Tibia y ligeramente turbia
 - De 50 a 80 mL
 - Color amarillo
8. En presencia del sujeto, transferir la orina a un contenedor de seguridad y colocar las etiquetas. Sellar con cinta de seguridad.
9. Tanto el staff como el sujeto deben firmar las etiquetas del contenedor y el documento de cadena de custodia.
10. Colocar el recipiente en un contenedor de seguridad de almacenamiento o transporte.
11. Colocar la muestra en un refrigerador con cerradura en un área segura hasta realizar el análisis o la muestra sea transportada.
12. Si es transportada, realizar el ingreso en la factura de embarque, como mecanismo de seguimiento se puede proporcionar un número de embarque o número interno del laboratorio.

Transporte

Documentar la identificación de la muestra. Firmar la cadena de custodia para confirmar la transferencia de la muestra al envío.³¹

Laboratorio

1. Documentar la recepción de las muestras comparando los nombres y/o números en los contenedores con los nombres y números en la factura de envío. Firmar la forma de cadena de custodia.

2. Procesar las muestras en área segura separando , las muestras clínicas.
3. Almacenar las muestras en un refrigerador con cerradura hasta que hayan sido analizadas.
4. Si se realiza muestreo del espécimen original, asegurarse que solo se abre un espécimen a la vez.
5. Documentar la transferencia de la muestra al laboratorista para el análisis.
6. Documentar todas las fases del análisis desde el registro de entrada hasta el reporte. Almacenar copias de cadena de custodia en un área segura.
7. Documentar el regreso de las muestras al refrigerador de seguridad para su almacenamiento.
8. Las muestras negativas usualmente son desechadas de una semana a 10 días después.
9. Almacenar las muestras positivas del análisis presuntivo hasta su análisis Confirmatorio.
10. Realizar la prueba confirmatoria en una muestra del mismo espécimen.
11. Documentar la transferencia, manejo y análisis de las muestras en la forma de cadena de custodia.
12. Almacenar todas las muestras confirmadas positivas a -20°C por un año o hasta que finalice el caso si existe algún procedimiento legal.

Resultados

1. Todos los resultados deben ser revisados o validados por personal calificado antes de ser reportados al cliente. Responsable del laboratorio.
2. Todos los resultados positivos deben ser revisados por un oficial médico.
3. Enviar los resultados impresos al cliente vía correo, mensajería o transferencia electrónica. Evitar utilizar el teléfono para el reporte.
4. Archivar los reportes, control de calidad y datos de trabajo para acceder a ellos en caso de un asunto legal.^(29,31-33)

Cliente originador

1. Archivar el reporte de resultados y los documentos de cadena de custodia en el archivo del solicitante.(Responsable del laboratorio).
2. Los resultados positivos deben ser enviados a personal médico para su revisión y responsiva.
3. Sólo aquellos que requieran saber sobre un resultado positivo deben ser informados. (Personal autorizado).
4. Consultar al individuo y darle la oportunidad de responder la acusación.
5. Tomar la acción disciplinaria o rehabilitación de acuerdo a las políticas.

3.8 Selección de métodos

El laboratorio debe usar métodos de ensayo, que satisfagan las necesidades del cliente y sean apropiadas para los analitos (metabolitos) o determinar.^{19,30}

El laboratorio es responsable de utilizar el ó los métodos adecuados para la detección de metabolitos de drogas de abuso, por lo tanto es necesario saber el tipo de droga más comúnmente utilizada para poderla incluir dentro del panel de drogas o ajustar este panel según las necesidades previamente establecidas por el cliente o según el servicio que se desea prestar.

En un estudio realizado en 1985, 29 laboratorios clínicos distribuidos geográficamente en los Estados Unidos, evaluaron 1000 muestras. Las muestras fueron analizadas por Cromatografía de Placa fina e inmunoensayos. El número de drogas encontradas fue 110 con un promedio de tres drogas por muestra, de las 110 drogas encontradas, 50 se encontraron en el 95% del total de las muestras positivas. El estudio puede limitarse a los 5 grupos de drogas mencionados en los lineamientos del NIDA (National Institute of Drugs of Abuse).³⁴

Muchas de las drogas comúnmente enlistadas en perfiles de drogas de abuso se encontraron entre las principales 50.

- Benzodiazepínas- 293
- Opiáceos, codeína, y propoxifeno- 211
- Canabinoides- 187
- Barbitúricos-107
- Antidepresivos tricíclicos- 77
- Cocaína y/o metabolitos -43
- Anfetaminas/ Metaanfetaminas-20

- Fenciclidina (PCP)- 12
- Otros tranquilizantes
- Otros anticonvulsivantes

Los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivantes no son parte de los programas de monitoreo de drogas de abuso, aunque existen métodos analíticos disponibles. El LSD (Dietilamida del ácido lisérgico) es una droga incluida en algunos paneles, sin embargo actualmente no es una droga de abuso común.

La elección de un panel de monitoreo de drogas de abuso puede estar cubierto por regulaciones federales o estatales. Adicionalmente, la prevalencia de ciertas drogas juega un papel importante en la decisión y está relacionado al área geográfica. La determinación de la incidencia de abuso y la disponibilidad de las drogas en el área local probablemente revelará una lista de las drogas y clases más comunes, pero comúnmente las instituciones que realizan la detección de metabolitos de drogas de abuso cuenta con un panel bien definido según sus necesidades previamente bien establecidas, aunque estos pueden ser modificados pues como se mencionó el tipo de droga utilizada está influenciado por la situación geográfica y la disponibilidad de la droga, puede ser cambiante con el tiempo.^{24,34}

Conociendo las drogas más comúnmente utilizadas, el laboratorio debe seleccionar el panel más adecuado. Con base en esto el laboratorio debe seleccionar los métodos más adecuados, tanto los presuntivos como los de confirmación. Según sus necesidades y requerimientos del cliente puede optar por pruebas rápidas comerciales o inmunoquímicas.

3.9 Aseguramiento de calidad de los resultados de ensayo

El laboratorio debe tener procedimientos de control de calidad para supervisar la validez de los ensayos. Los datos resultantes deben ser registrados en tal forma que las tendencias sean detectadas y, cuando sea práctico, deben aplicarse técnicas estadísticas para revisar los resultados. Esta supervisión debe ser planeada, revisada y puede incluir pero no limitarse a, lo siguiente:^{19,30}

- o regular de materiales de referencia certificados y/o controles de calidad interno utilizando materiales de referencia secundarios.
- Participación en comparaciones entre laboratorios o programas de ensayo de aptitud. (control de calidad externo).
- Duplicar los ensayos o calibraciones, utilizando el mismo o diferente método.
- Repetir el ensayo de los elementos retenidos.
- Correlación de resultados para diferentes características del elemento.
- U
s

3.9.1 CONTROL DE CALIDAD INTERNO

El control de calidad son todas las acciones encaminadas a detectar, prevenir y corregir los factores que afectan el resultado de una medición, con el fin de proporcionar un resultado oportuno y confiable se realiza control de calidad interno(precisión) y el control de calidad externo (exactitud). Los sistemas analíticos mediante el proceso de materiales de control de calidad estandarizados de valores conocidos, en conjunto de muestras desconocidas sometidas a análisis. El propósito es someter al sistema analítico a pruebas estadísticas que aseguren la validez de los resultados obtenidos.^{22,31,35}

Aseguramiento de calidad

Parte de la gestión orientada a proporcionar confianza en que se cumplirán los requisitos de la calidad.

Estadística

El resultado analítico de los materiales de control de calidad analizados es evaluado estadísticamente. Para cada lote de muestras analizadas, se documenta la media, desviación estándar y coeficiente de variación de cada control. Mediante una evaluación cuidadosa de estas estadísticas se puede determinar el estatus del sistema analítico. Si el sistema analítico tiene alguna falla, incluyendo errores humanos, la muestra de control de calidad revelará el problema con un resultado fuera de los límites estadísticamente aceptables.^{22,31,35}

Límites de Confianza

Los límites de confianza de la prueba es la probabilidad que el valor reportado será el verdadero. Los límites de confianza en la mayoría de los sistemas analíticos es establecido por el laboratorio entre el 95 y 99%. Cualquier valor de control que no cae dentro de los límites de confianza esta "fuera de control". Cualquier muestra desconocida analizada en el lote "fuera de control" debe ser nuevamente procesada, hasta que los problemas del sistema hayan sido corregidos y los valores entren nuevamente a los límites de confianza.^{22,31}

Para facilitar el manejo del control da calidad interno se recomienda la realización de gráficos de Levyn-Jennings en las que se utilizan las reglas de Westgar, que son reglas estadísticas diseñadas para detectar errores sistemáticos y aleatorios en los sistemas de análisis. Mediante este tipo de gráficos se puede observar la distribución, a lo largo del tiempo, de los resultados obtenidos en el material de control.^{22,31,35}

3.9.2 PARTICIPACIÓN EN ENSAYOS DE APTITUD

Las comparaciones interlaboratorios se llevan a cabo por diferentes razones, y pueden ser usadas por los laboratorios participantes y por otras entidades.^{36,37}

Las comparaciones interlaboratorios se pueden usar para:

- Determinar el desempeño de laboratorios individuales cuando efectúan ensayos o mediciones específicas y efectuar el seguimiento del desempeño de dichos laboratorios.
- Identificar problemas que pueden estar relacionados, por ejemplo, con el desempeño del personal o la calibración de métodos establecidos
- Establecer la efectividad y el grado de comparación de nuevos métodos de ensayo o de medición y, en forma similar, hacer el seguimiento de los métodos establecidos.
- Proveer confianza adicional a los clientes de los laboratorios.
- Identificar diferencias entre los laboratorios.

Determinar las características de desempeño de un método, a menudo conocido por ensayos de aptitud.

Participar en programas de ensayos de aptitud provee a los laboratorios de un método objetivo para evaluar y demostrar la confiabilidad de los datos que ellos producen. Uno de los principales usos de los programas de ensayos de aptitud es evaluar la capacidad de los laboratorios para efectuar ensayos en forma competente (por lo cual pueden ser acreditados).^{36,37}

Test de Desempeño (Proficiency Test)

Como se ha mencionado, la participación en este tipo de programas es un requerimiento de acreditación. Existen dos tipos de test de desempeño que se realizan generalmente, abiertos y encuestas ciegas. Ambos son recomendados como controles para programas de monitoreo de drogas. Existen varias agencias que proveen programas de desempeño para laboratorios generales y monitoreo de drogas. Entre esas se encuentran:^{31,33,38,39}

- Asociación Americana de Química Clínica (AACC).
- Colegio Americano de Patólogos (CAP).
- Asociación Americana de Bioanalistas.

Encuestas abiertas

Las muestras para encuestas abiertas de desempeño son enviadas a los laboratorios para ser analizadas como parte de una rutina, lo cual es una evaluación anticipada del proceso analítico. Los materiales tienen un valor y límites establecidos estadísticamente. Las muestras de la encuesta son difícil de identificar. Debido a que se espera que estas muestras reciban consideraciones especiales, los datos reflejarán el mejor desempeño posible. Estos resultados son comparados con los de otros laboratorios que participan en el programa.

Encuestas Ciegas Externas

Los programas de desempeño ciegos son diseñados para prevenir un tratamiento especial a las muestras. Estas muestras siguen el procedimiento completo, desde la cadena de custodia hasta el reporte. Usualmente, son utilizados clientes subdrogados para distinguir las muestras, y éstas son procesadas por el laboratorio en completo anonimato.

Encuestas Ciegas Internas

Adicionalmente a las encuestas ciegas externas que pueden ser difíciles y costosas de arreglar, el laboratorio puede implementar encuestas ciegas internas con frecuencia. Si un laboratorio tiene más de un sitio las diferentes instalaciones pueden enviarse muestras unas a otras. El laboratorio también puede proveer al cliente con muestras que sean sometidas junto con muestras reales. Muestras negativas y positivas son procesadas por el procedimiento de monitoreo de drogas sin ser identificadas y son analizadas como muestras desconocidas. Usando este método, el laboratorio puede evaluar el sistema de monitoreo de drogas regularmente y con más frecuencia.

Uno de los problemas más complejos para la implantación correcta de un control de calidad consiste en elegir el nivel crítico o “de corte” (cut-off), es decir, el valor umbral por encima del cual o por debajo del cual se considera la muestra positiva o negativa, respectivamente, en presencia de cantidades detectables de los analitos.

Esta elección es muy complicada al no disponer de directrices nacionales claras, tanto de carácter “estratégico” como puramente técnico. Por una parte, si se aplica un nivel de corte elevado no se puede controlar adecuadamente a las muestras con una concentración muy reducida de analitos, es decir, aquellas más críticas para el laboratorio, además se limita el propio sentido del control de calidad. Por otra parte, si se adopta un nivel de corte excesivamente bajo, se crean problemas más que considerables para todos aquellos centros que utilicen técnicas y métodos menos sensibles. Finalmente, la aplicación de un nivel de corte y, en consecuencia, de muestras con baja concentración de los analitos por parte del departamento de control de calidad, hace difícil confirmar los datos con una técnica de referencia que en principio, debe poseer una sensibilidad similar o probablemente mayor que la del método de detección selectiva y una especificidad superior.

En la práctica actual, se suele hacer referencia a las directrices emanadas del NIDA (National Institute of Drug Abuse) que indican los niveles de corte, uno para los métodos de detección selectiva y otros para los de confirmación; con independencia de estas especificaciones, siempre que se desee implantar un control de calidad correcto, resulta prioritario definir el rendimiento de los distintos sistemas analíticos para poder efectuar y distribuir muestras de control que contengan una concentración adecuada del analito.

Los elementos que pueden influir en los resultados de un programa de control de calidad son múltiples y diversos, con independencia del tipo de técnica aplicada.

Desde luego, uno de los factores más importantes es el error humano que se relaciona con la fatiga, el aburrimiento, entrenamiento o actualización del operador, es fácil comprender la importancia de las (tensas) intervenciones necesarias para contrastar estos factores. Otros factores críticos son los errores pre- y post-analíticos que ocurren durante el etiquetado/identificación de la muestra o al informar los resultados, errores que puedan arruinar la metodología más sofisticada de análisis. Una última fuente de error en cualquier programa de control de calidad son las propias muestras de control, como consecuencia de una preparación deficiente o de un procedimiento inadecuado de envío, muestran una degradación prematura o cualquier otra alteración.

3.10 Instalaciones y condiciones ambientales

Las instalaciones ambientales del laboratorio para ensayo, incluyendo pero no limitadas a las fuentes de energía, iluminación y condiciones ambientales, deben ser tales para facilitar la ejecución de los ensayos. El laboratorio debe asegurar las condiciones ambientales para no invalidar los resultados o afectar adversamente la calidad requerida de cualquier medición.³⁰

Se deben monitorear, controlar y registrar las condiciones ambientales, debe haber una separación efectiva entre las áreas adyacentes, control de acceso y uso de las áreas específicas.

La implementación de un programa de monitoreo de drogas de abuso es un procedimiento muy complejo y requiere una variedad de recursos. Aquí se presentan únicamente aspectos preliminares entre una variedad de facetas a considerar en un programa y se propone una lista de requerimientos y consideraciones.³¹

Cuadro 12. Lista de requerimientos para monitoreo de drogas

Instalaciones	Contar con espacio físico para: <ul style="list-style-type: none">• Instrumentación, preparación y análisis• Recolección de muestras• Almacenamiento seguro para las muestras• Almacenamiento seguro para los consumibles
Reactivos y equipos	Contar con varios proveedores e investigar alternativas Al comparar las alternativas considerar: <ul style="list-style-type: none">• Metodología para el monitoreo de cada panel de drogas• Instrumentación• Desechos: costos y almacenamiento• Tiempo para el análisis y capacitación personal• Requerimientos del personal• Costo del reactivo• Procedimientos de control de calidad• Servicio técnico y soporte del proveedor
Recolección	La recolección de muestras requerirá del siguiente equipo: <ul style="list-style-type: none">• Envases de recolección con marcas de gradiente• Envase a prueba de adulteración• Tiras para prueba general de orina para determinar pH y contenido de cloruros• Termómetro o indicador de temperatura• Instrumentos para la medición de la gravedad específica• Plumitas para la identificación permanente del contenedor
Cadena de custodia	Preparar un procedimiento de cadena de custodia y diseñar o seleccionar una forma adecuada que incluya: <ul style="list-style-type: none">• Cada paso en el manejo de las muestras de recolección hasta el reporte de resultados• Instrucciones para almacenar la documentación muestra
Procedimientos de recolección	Preparar al responsable analista que incluya métodos: <ul style="list-style-type: none">• Manual de procedimientos de toma de muestra• Especificar funciones del donador y analista• Describir metodología guía-pruebas presuntivas• Consentimiento e información demográfica• Muestra aceptable con identificación adecuada.• Almacenamiento y transporte seguro
Pruebas confirmatorias	Tener procedimientos para realizar las pruebas de confirmación en resultados positivos de pruebas presuntivas. Seleccionar un laboratorio para realizar las pruebas de Confirmación.

3.11 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La interpretación de resultados es crucial para una política de monitoreo de drogas. Los resultados confirmados positivos siempre deben ser evaluados con otra información tal como historial médico o drogas. Debido a que los resultados negativos no implican la misma presión al involucrado, pueden estar abiertos a alguna interpretación. ^(29,31-33)

Razones para negativos.

Un resultado negativo indica alguna de las siguientes condiciones:²⁹

- El sujeto no ha ingerido ninguna droga, por lo tanto, la muestra no contiene ninguna droga o sus metabolitos.
- El sujeto no ha consumido ninguna droga analizada en ese esquema, por lo tanto, el resultado de la prueba es negativo.
- El sujeto ha estado expuesto a una droga que estaba en esquema de análisis, pero la prueba es negativa: ¿por que?:
 1. La dosis fue muy baja para ser detectada
 2. La recolección de la muestra ocurrió muy pronto
 3. La droga fue administrada hace mucho tiempo para ser detectada.
 4. La concentración en la orina era muy baja para ser detectada porque la muestra fue diluida por un liquido ingerido; el pH u otros factores fisiológicos afectaron la eliminación.
 5. La droga estaba presente a una concentración por debajo del valor límite establecido.
 6. La muestra contenía la droga y/o sus metabolitos, pero estos no fueron detectados debido a la descomposición de la muestra por un manejo o almacenaje inadecuado.
 7. Alteración de la muestra

Razones para positivos

Los resultados positivos no siempre son tan claros como puede aparecer a simple vista.²⁹

Existen varias condiciones que pueden resultar en una prueba positiva.

- La presencia de la droga en la orina indica la exposición de la droga en algún momento en un pasado reciente.
- Existe una sustancia en la orina que reacciona con el análisis de la misma forma que la droga o sus metabolitos, esto es, interferencia o falso positivo.
- Exposición a drogas o sustancias inadvertidas o desconocidas falso (-) contienen reactividad cruzada.

Confirmación

Si no es posible la confirmación en el propio laboratorio, las muestras con resultados presuntivos positivos deben ser transferidas a un laboratorio de referencia para su confirmación. Los resultados presuntivos positivos por consecuencia tomarán más tiempo y pueden ser identificados como posibles positivos simplemente por demora.³¹

Se debe evitar cualquier proceso que provoque un resultado presuntivo positivo o sospechas infundadas. Se deben establecer procedimientos para asegurar que resultados positivos no confirmados interfieran y no deban ser utilizados para tomar decisiones gerenciales. La imposibilidad de proveer esta seguridad puede resultar en problemas éticos y legales.

La interpretación e informe de los resultados en la detección de metabolitos de drogas de abuso requiere una atención muy especial de individuos calificados.

3.11.1 ASPECTOS DE INTERPRETACIÓN

Los problemas de interpretación de resultados han recibido una gran atención de las comunidades técnicas y no técnicas. Algunos de los aspectos más frecuentes se describen a continuación. La interpretación de resultados positivos presuntivos, así como resultados positivos confirmados requieren la atención de individuos calificados concientes de las dificultades. Ningún resultado puede ser considerado positivo sin que todas las contingencias hayan sido investigadas.^{31,32}

a) MARIHUANA

Inhalación pasiva

La inhalación pasiva del humo de la marihuana de otros fumadores en un área confinada se ha establecido como una razón para un resultado positivo de una prueba de cannabinoides. Se han realizado varios estudios al respecto. En resumen, los estudios han demostrado que es posible que la orina contenga cannabinoides en una concentración superior a 20 ng/mL cuando el sujeto ha estado pasivamente expuesto a fumadores constantes de marihuana por periodos prolongados. También se ha demostrado respuesta psicoactiva a la droga después de una inhalación pasiva pero sólo después de la exposición al humo bajo condiciones muy severas. Los investigadores concluyen que la inhalación pasiva puede derivar en un resultado positivo de cannabinoides, pero las condiciones de exposición deben ser muy intensas las cuales son poco probables fuera de una cámara de un laboratorio experimental.

El consumo por ingestión de cannabis o hachís puede producir concentraciones detectables de THC (Delta-9-Tetrahidrocannabinol) en la orina. El consumo de la droga también causará los efectos subjetivos esperados, y una ingestión inadvertida puede ser detectada probablemente por el sujeto. Sin embargo, la ingestión inadvertida puede ser utilizada como defensa en un asunto legal.^{31,32}

Pigmento Melanina

La melanina es una sustancia que da el color o pigmento en la piel u otros sitios en el cuerpo. Esta sustancia es eliminada en la orina y se encuentra en grandes cantidades entre individuos de piel oscura. Una reclamación no fundamentada indica que la melanina podía reaccionar con los anticuerpos para cannabinoides de los inmunoensayos y dar un resultado falso positivo en personas con piel oscura. Estudios posteriores de esta teoría han demostrado que no existe interferencia de la melanina y se ha rechazado como un aspecto preocupante.

b) ANFETAMINAS

La mayoría de los remedios para el resfriado y los supresores de apetito contienen sustancias que pueden tener reactividad cruzada con los reactivos utilizados para el análisis de anfetaminas. Químicamente, tiene características similares y están categorizadas como una familia de drogas llamadas aminas simpatomiméticas. Si las aminas simpatomiméticas dan un resultado presuntivo positivo en la orina, al realizar la prueba confirmatoria es esencial la evaluación de la naturaleza e importancia de la droga en la orina. Algunas aminas simpatomiméticas son estimulantes. Las siguientes son aminas simpatomiméticas:^{31,32}

- Cloroprenalina
- Efedrina
- Etafedrina
- Isoetarina
- Isopenalina
- Metoxifenamina
- Metilefedrina
- Fenilpropalamida

Medicamentos de consumo

Algunos fármacos vendidos sin receta médica utilizados para automedicación pueden interferir en los inmunoensayos ocasionando resultados positivos. A pesar de que los métodos están diseñados para minimizar problemas, algunos métodos reaccionan, con un gran número de medicamentos de consumo comunes. Productos tales como antihistamínicos pueden reaccionar con análisis de anfetaminas y los antitusivos pueden ocasionar un resultado de opiáceos positivos. La historia de medicación del individuo al ser examinado debe incluir medicamentos de consumo, así como prescripciones médicas. Las pruebas de confirmación identificarán estas sustancias, y la revisión por un Oficial Médico puede determinar si el resultado positivo es debido a la ingesta de drogas para propósitos legítimos.

c) OPIACEOS

Los opiáceos son derivados del opio de amapola. Las semillas de amapola se utilizan comúnmente como cobertura y en la elaboración del pastel de semilla de amapola. Después de ingerir estos alimentos, la morfina y la codeína pueden ser detectados en la orina. Se requieren técnicas analíticas especiales para distinguir los opiáceos de las semillas de amapola de drogas como la heroína. Cuando se realiza la cromatografía de Gases / espectrofotometría de Masas, la presencia del metabolito de la heroína, 6-monoacetilmorfina, es el factor determinante. Sin embargo, la mayoría de otras pruebas no revelan la diferencia.

Codeína

La codeína es un ingrediente común en jarabes para la tos y analgésicos. Su presencia en la orina solo significa que el individuo tiene un resfriado o un dolor de muela. Sin embargo, el uso de esta droga puede ocasionar síntomas que pueden afectar la seguridad en el trabajo y debe ser reportado al supervisor.

Antidiarreicos

Compuestos de opio se utilizan algunas veces en medicinas para el control de la diarrea. Algunos de estos pueden obtenerse sin prescripción médica y pueden ser detectados en la orina en un análisis de opiáceos.

Precauciones en la interpretación

Un resultado positivo en opiáceos puede ser ocasionado por las sustancias descritas anteriormente. No hay técnicamente falsos positivos, dado que los productos de opio se encuentran presentes en la orina. Las pruebas de confirmación pueden determinar si un opiáceo está presente. Estas circunstancias enfatizan el hecho de la necesidad de verificar con el individuo involucrado y estar abierto a una explicación simple de la situación.

d) COCAÍNA

Recientemente un producto llamado "Health Inca Tea" (Té inca de la Salud) se podía adquirir en tiendas de alimentos naturistas en Estados Unidos. El té está hecho de hojas del árbol de coca. Los análisis mostraron que 1 bolsa contiene 4.5 mg de cocaína. El metabolito de la cocaína, la benzoilecgonina, fue detectado en la orina de individuos consumidores. Aunque la venta de este producto ha cesado, es un ejemplo de las posibles exposiciones no intencionadas a través de alimentos o bebidas.^{31,32}

3.11.2 INTERPRETACIÓN Y REVISIÓN MÉDICA

Existen muchos factores que propician un resultado positivo cuando se lleva a cabo un análisis de drogas. Consecuentemente, un experto médico debe revisar la historia clínica y de medicación junto con un resultado confirmado antes de concluir que el individuo tiene un problema de drogas. Mucha gente puede no estar consciente de que el medicamento que está tomando puede ocasionar un problema, o pueden haber olvidado reportarlo. Para tomar acciones justas y apropiadas en todo caso, la persona que realiza la revisión debe tener conocimiento de:^{31,32}

- Las limitaciones de los procedimientos de escrutinio
- Las pruebas confirmatorias
- Causas posibles para falsos positivos
- Medicamentos que pueden ocasionar un resultado falso positivo
- Enfermedades y condiciones que requieren un tratamiento con drogas

Los problemas médicos que requieren prescripción deben ser evaluados confidencialmente, y cualquier decisión que involucre el uso de drogas debe ser evaluada cuidadosamente antes de tomar cualquier acción correctiva.

3.12. Informe de resultados

Los resultados de cada ensayo llevados a cabo por el laboratorio, deben ser informados exactamente, claramente, sin ambigüedad, objetivamente y de acuerdo por el método usado.³⁰

Los resultados deben incluir toda la información requerida por el cliente y necesaria para la interpretación de los resultados, y toda la información requerida por el método usado.

Los informes deben incluir:³⁰

- Desviaciones, adiciones o exclusiones del método de ensayo, y la información sobre las condiciones específicas del ensayo, tales como las condiciones ambientales.
- Donde sea relevante, una declaración de conformidad o no conformidad con los requisitos y/o especificaciones
- Donde sea aplicable, una declaración de la incertidumbre estimada de la medición; la información acerca de la incertidumbre es necesaria en los informes de ensayo cuando ésta es importante para la validez o aplicación de los resultados del ensayo, cuando una instrucción del cliente así lo requiera, o cuando la incertidumbre afecta la conformidad con el límite de especificación.
- Donde sea apropiado y necesario, opiniones e interpretaciones.
- La información adicional que pueda ser requerida por los métodos específicos, por los clientes o grupo de clientes.

Como se mencionó anteriormente, cuando sea aplicable el informe de resultados debe incluir una declaración de incertidumbre, esta última aplicada a los resultados de las medidas, tiene una importancia notoria, y porque es una indicación cuantitativa de la calidad de un resultado de medida y permite evaluar la fiabilidad del resultado. De manera que, un valor numérico determinado, afectado por una incertidumbre determinada es mejor que otro procedimiento de medida que genera el mismo valor numérico del resultado pero con una incertidumbre más grande causada.^{40,41}

Por lo anterior, es necesario conocer las causas que originan la incertidumbre de una medición y mencionar los pasos a seguir para realizar una estimación de esta.

3.12.1 Causas de incertidumbre de medida

Cuando se mide una magnitud biológica los errores aleatorios son propios del procedimiento de medida. Algunos errores sistemáticos se producen esporádicamente y se confunden con los errores aleatorios, hacen que exista una incertidumbre sobre cual se encuentra el valor verdadero del mensurando; sólo los resultados de medida obtenidos al contar directamente todas las entidades de un sistema no tiene incertidumbre. La incertidumbre se describe, según el caso, mediante uno de los tres estadísticos siguientes: incertidumbre estándar, incertidumbre típica combinada o incertidumbre expandida.⁴¹

La incertidumbre de medida puede ser debida a diversas causas, cada una de las cuales se describe mediante una incertidumbre estándar. A veces algunos de estos errores actúan conjuntamente y dan lugar a una incertidumbre típica combinada. Cuando actúan conjuntamente, cada causa se considera un componente de la incertidumbre típica combinada.

En general, las principales causas de incertidumbre de los resultados de medida de las magnitudes biológicas, son las que se describen a continuación.⁴¹

- **Definición incompleta del componente de estudio.** Esto sucede cuando el componente es una entidad molecular con formas diversas (isoformas), pueden reaccionar de manera diferente. Esta definición, en general es difícil de evaluar y a menudo no se toma en cuenta.
- **Variabilidad de la fase premetroológica.** Debida a las fluctuaciones del proceso de obtención de muestras, las condiciones de almacenamiento, las condiciones de centrifugación, etc. Desafortunadamente hay muy pocas publicaciones en las que se haya cuantificado esta causa de incertidumbre

- **Incertidumbre de medida de los valores de los calibradores.** El proceso de asignación de valores a los calibradores está afectado por diversas causas de incertidumbre. Los fabricantes de los calibradores deben proporcionar la incertidumbre de medida.
- **Variabilidad en la reconstitución de los calibradores liofilizados.** En general la incertidumbre debida a las variaciones en la adición del líquido de reconstitución queda incluida en la imprecisión interserial.
- **Falta de commutabilidad de los calibradores.** Los fabricantes de Calibradores generalmente deberán que estos son commutables con las muestras de los pacientes o no dicen nada sobre esto. Por lo tanto aunque haya cierta falta de commutabilidad es difícil tenerla en cuenta a la hora de estimar la incertidumbre de medida.
- **Inadecuación de la función de calibración.** Pueden ser causas de inadecuación un repartimiento inadecuado de las concentraciones de los calibradores a lo largo del intervalo de medida o a la selección de una función matemática que no es la mejor, se ajusta a la relación existe entre los valores de los calibradores y las señales emitidas, o un algoritmo informático imperfecto. Esta causa de incertidumbre es muy difícil de demostrar (a no ser que sea muy evidente) y a menudo no se cuenta.
- **Presencia de magnitudes influyentes.** Interferencias exógenas (anticoagulantes y otros aditivos, medicamentos y otros xenobioticos), interferencias endógenas (hemoglobina, bílirrubína, lípidos), inespecificidad inmunológica (reacciones cruzadas), contaminaciones.
- **Imprecisión interdiaria del procedimiento de medida.** Como suele existir heteroscedasticidad, se tendría que conocer la relación entre la variancia metrologia interdiaria y los valores del mensurando a lo largo del intervalo de medida, o como mínimo, al principio, en medio y al final; aunque, a efectos de estimación de incertidumbre estándar, en algunos casos se puede considerar que el coeficiente de variación pemetrológico es aproximadamente constante dentro del intervalo de medida.
- **Redondeo de resultados.** De esta causa de incertidumbre de medida, algunas son muy difíciles de evaluar y otras son negligentes.

3.12.2 Estimación de la incertidumbre

No todas las causas de incertidumbre descritas son aplicables a todos los procedimientos de medida. Es necesario estimar la incertidumbre de medida de un resultado, primero se tiene que "diseccionar" el proceso de medida y reflexionar con cuidado con el fin de decidir cuales de las diversas causas de incertidumbre, de las descritas en el apartado anterior se tienen que tomar en cuenta. ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾

La estimación de la incertidumbre asociada con el resultado de una medición, es sencilla en principio. Para su estimación es necesario seguir cuatro pasos los cuales se describen a continuación: ^{42,43}

1. Especificación del mensurando. Describir o dar un enunciado de lo que se esta midiendo, incluyendo la relación entre el mensurando y los parámetros de los cuales depende.
2. Identificación de las fuentes de incertidumbre. Listar las posibles fuentes de incertidumbre. Causa de incertidumbre
3. Cuantificación de las fuentes de incertidumbre. Estimar o medir el tamaño de los componentes de la incertidumbre asociados con cada fuente potencial de incertidumbre identificada. Es posible estimar o calcular una sola contribución asociada con un número de fuentes de incertidumbres separadas.
4. Cálculo de la incertidumbre combinada. La información obtenida en el paso tres, consistirá de un número de contribuciones cuantificadas para la estimación de la incertidumbre total, estén asociadas a fuentes individuales o a efectos combinados de varias fuentes. Las contribuciones deben expresarse como desviaciones estándar, y combinarse para obtener la incertidumbre combinada. Finalmente, aplicar el factor de cobertura apropiado para obtener la incertidumbre expandida.

3.12.3 OPINIONES E INTERPRETACIONES

Cuando se incluyan opiniones e interpretaciones, el laboratorio debe documentar las bases sobre las cuales se han realizado las opiniones e interpretaciones. Las opiniones e interpretaciones deberán ser claramente marcadas como tales en un informe de ensayo.

Las opiniones e interpretaciones incluidas en un informe de ensayo pueden comprender, pero no limitarse a lo siguiente:³⁰

- Una opinión sobre la declaración de cumplimiento/ no cumplimiento/ no conformidad de los resultados a requisitos.
- El cumplimiento de los requisitos contractuales.
- Recomendaciones sobre como usar los resultados.
- Directrices a ser utilizadas para mejorías.

Para garantizar la calidad en los resultados emitidos es necesario el apego a los lineamientos correspondientes; ya sean normas, leyes o reglamentos. El apego a estas recomendaciones se demuestra mediante una certificación o una acreditación, la decisión de obtener uno o ambos de estos reconocimientos esta en función de las necesidades y expectativas tanto el laboratorio como las de los clientes. Para el caso de un laboratorio de química legal debe optar por una acreditación, ya que solo con esta dará confiabilidad a los resultados, y sean pertinentes y oportunos, de aquí la necesidad de tratar de reunir los requerimientos mínimos necesarios para que este tipo de laboratorios opte por una acreditación al menos por el momento en la detección de metabolitos de drogas de abuso.

4. Problema de investigación

En la actualidad no es suficiente la declaración de excelencia o la utilización del equipo más avanzado. En la sociedad actual existen diversos mecanismos para demostrar al usuario la calidad de los productos o servicios ofrecidos, estos medios son el apego a normas oficiales, la certificación y la acreditación.

Una manera de demostrar que los resultados obtenidos por un laboratorio opera bajo un sistema de calidad es mediante una certificación ISO, pero la certificación de su sistema de calidad no es suficiente para demostrar la competencia de un laboratorio para producir datos o resultados técnicamente válidos.

Actualmente los laboratorios de química legal buscan obtener una certificación ISO, pero este tipo de laboratorios que debe brindar garantía y seguridad al ministerio público del fuero común, fuero federal y órgano jurisdiccional correspondiente, deben obtener una acreditación que según la Ley Federal de Metrología y Normalización es el más alto grado de reconocimiento, así demostrará *a priori* que se es técnicamente competente para la realización de los ensayos.

Estos laboratorios realizan una gran variedad de ensayos para poder responder a las necesidades de sus clientes, entre estos se encuentra la detección de metabolitos de drogas de abuso, en la actualidad es una practica muy utilizada, ya que la utilización de drogas muchas veces se relaciona con hechos delictivos (homicidios, suicidios, falsificación de documentos, accidentes de transito) y para que este tipo de laboratorios pueda dar una buena asistencia medico-Legal deben disminuir, prevenir o evitar los factores que pongan en riesgo el resultado, y la manera de dar confianza, es levantado un programa de control de calidad interno y un control de calidad externo para cumplir los requisitos de calidad o bien obtener una acreditación. Por lo tanto se planteo la elaboración del presente documento el cual pretende servir como una guía para el aseguramiento de la calidad y posteriormente contar con un sistema de gestión de calidad si lo desean la acreditación.

OBJETIVOS

- Elaborar un documento que contenga, los requisitos mínimos para el aseguramiento de la calidad para laboratorios donde se realiza la detección de metabolitos de drogas de abuso, de acuerdo a la norma NMX-EC-15189-IMNC-2006.
- Integrar los elementos necesarios que un laboratorio debe seguir para obtener una acreditación.

6. METODOLOGÍA

Según la NMX-EC-15189-IMNC-2006, el laboratorio debe usar métodos y procedimientos apropiados para todos los ensayos dentro de su alcance. Éstos deben incluir muestreo, manejo, transporte, almacenamiento, y preparación de los elementos ensayados.^{19,30}

El laboratorio debe usar los métodos que satisfagan las necesidades del cliente y deben ser apropiadas para los determinaciones. Deben usarse preferentemente los métodos publicados en normas internacionales, regionales o nacionales. El laboratorio debe asegurarse que utiliza la última edición vigente de una norma, a menos que esto no sea apropiado o posible de hacer. Cuando sea necesario, la norma debe ser complementada con detalles adicionales para asegurar su aplicación consistente.^{30,46,47}

Para seleccionar un método específico el laboratorio debe considerar una gran variedad de factores, incluyendo el costo, número de pruebas realizadas, tiempo de proceso del método seleccionado, y la sensibilidad requerida.²⁹

Para la detección de metabolitos de drogas de abuso se puede dividir a los métodos en dos grupos; de Screening o escrutinio y de confirmación. A continuación se describen las características e importancia de ambos tipos.^{29,31}

6.1 Pruebas confirmatorias.

Las pruebas confirmatorias están diseñadas para identificar las muestras positivas. Las técnicas confirmatorias corroboran la presencia e identifican la droga encontrada en la prueba de escrutinio. Aunque las emergencias medicas pueden ser manejadas de manera diferente, las pruebas confirmatorias para muestras con implicaciones medico-legales requieren validar la prueba de escrutinio para asegurar que la droga se encuentra presente.^{29,31,32}

6.2 Pruebas de escrutinio

Las pruebas de escrutinio son métodos analíticos utilizados para determinar la presencia de drogas en muestras forenses o médicas. Por lo tanto se espera que la mayoría de las muestras analizadas sean negativas, las pruebas de escrutinio están diseñadas para eliminar las muestras negativas. Aunque los procedimientos analíticos también identifican la presencia de drogas, la importancia del resultado y las limitaciones del procedimiento demandan realizar un segundo análisis para confirmar un positivo.^{29,31,32}

El "screening" viene impuesto por el hecho que una extraordinaria mayoría de la población no consume ningún tipo de droga, el fin de las pruebas de screening es pues, evitar el mayor número posible de casos, recurrir a técnicas de análisis (pruebas de confirmación) más sofisticadas y en términos de tiempo y dinero como por ejemplo el HPLC (Cromatografía de líquidos de alta resolución ó CG-EM (Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas) y manteniendo al mismo tiempo los estándares de calidad, garantizando la máxima veracidad de los resultados. Además, los métodos de screening llamados también de "presunción", permiten la ejecución rápida de análisis para un panel completo de drogas de abuso; esto es todavía más apreciado en una situación como la de nuestro país, en donde una gran cantidad de drogodependientes consumen de una forma concomitante más de una sustancia como morfina, metadona, cocaína, cannabinoides, anfetaminas, barbitúricos, fenciclidina, benzodiazepina.^{31,32}

La buena automatización de los métodos de "screening" les permite ser utilizados también por personal no especializado de forma que es posible una amplia difusión de servicios toxicológicos. En fin, la simplicidad de uso se traduce en un ahorro notable de tiempo y trabajo, minimizando además el agregado de manipulación y con ello los riesgos consiguientes de errores humanos.

El conjunto de estas características hace los métodos de "screening" idóneos para:

- Contribuir a la verificación del abuso de sustancias estupefacientes.
- Contribuir a evaluar el grado de abuso y de drogodependencia.

La tecnología básica de la mayoría de las pruebas de "screening" es sustancialmente la inmunoquímica. En realidad el principio inspirador es el de competición antígeno "marcado" y "no marcado" por el sitio de unión de un anticuerpo específico.

Las diferentes peculiaridades entre los diversos sistemas disponibles

consiste en el trazador, radiactivo en el Radioinmunoensayo (RIA); enzimático en la técnica de inmunoensayo múltiple enzimático (EMIT); fluorescente en el inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA).^{31,32}

Como es natural, la valoración de cada método deberá tener en cuenta algunas características como:

Especificidad

Depende del anticuerpo usado. Puede definirse como la capacidad de un sistema analítico de no dar positividad en muestras que no contengan al analito a determinar. Así una prueba para la determinación de benzoil-ecgonina, debe reconocer solo esta sustancia; si reacciona también en presencia de lidocaína presenta falta de especificidad. Sin embargo, a veces un cierto grado de reactividad cruzada puede ser de utilidad, es el caso de las benzodiazepinas, por ejemplo, que reconocen anticuerpos directos para toda la familia farmacológica y no para una sola molécula. Con el fin de facilitar la interpretación crítica del dato analítico, cada kit comercial debería, de cualquier forma, ofrecer en tablas adjuntas, los valores de reactividad cruzada para una serie, lo más completa posible.^{29,31,32}

Sensibilidad

Está muy relacionada por el tipo de marcador usado. Puede definirse como la capacidad de un sistema para identificar la sustancia buscada en todas las muestras que realmente la contengan. Cuánto más sensible sea el sistema analítico, más pequeña será la cantidad de sustancia detectada. Esto significa que una prueba que tenga una sensibilidad de 25 ng/mL estará en condiciones de detectar la droga o sus metabolitos durante un periodo más largo o bien en presencia de una orina más diluida con respecto a lo que puede detectar una prueba con una sensibilidad de 100 ng/mL.^{29,31,32}

Por tanto, dado el tipo de funciones requeridas en screening, es importante que la prueba de presunción sea altamente sensible y la sensibilidad sea declarada por el fabricante. En realidad, mientras un eventual falso positivo puede ser de cualquier forma descubierto en las pruebas de confirmación, el falso negativo se pierde, no sometiéndolo a nuevos análisis. Es obvio, que la falta de identificación de una muestra positiva puede traer para el laboratorio serias responsabilidades, incluso de tipo legal.

Valor umbral (cut-off)

El "cut-off" de una prueba, establece que la concentración de la droga debe estar presente antes de que la muestra sea señalada como positiva por el sistema. Es decir una muestra considerada negativa, en realidad puede contener la droga, pero en una concentración inferior al "cut-off". El valor de "cut-off" debe mantenerse por encima del valor de sensibilidad declarado; sin embargo, es deseable, por otra parte, poder fiar el valor del "cut-off" con relación al tipo de investigación, y podría ser de carácter médico legal, epidemiológico, clínico.^{31,32}

Coefficiente de variación

Dependen de las características del sistema usado. Para los sistemas capaces de proporcionar un valor numérico de concentración, es posible calcular los coeficientes de variación (CV). De forma ideal, el CV total de un buen sistema no debería superar el 5.8 %. La exactitud puede ser evaluada a través de formas de recuperación usando la orina "libre de la droga" adicionando la cantidad considerada del analito.^{31,32}

Carry-over o arrastre

Puede ocurrir cuando pasa de una muestra de alta concentración de analito a otra de baja concentración tras un lavado insuficiente de sonda.

Un sistema eficiente no debe tener un arrastre apreciable.

Rapidez de análisis

Depende de la fase seleccionada, heterogéneo (RIA), u homogénea (FPIA, EMIT), los dos últimos métodos son más rápidos, siendo capaces de proporcionar resultados en menos de media hora.

Exactitud

La exactitud de un sistema analítico describe la habilidad intrínseca de identificar verdaderamente y/o cuantificar la sustancia a ser medida. Por ejemplo, su prueba está diseñada para detectar la presencia de anfetaminas y puede consistentemente detectar esa droga cuando está presente, entonces se considera una prueba exacta para la detección de anfetaminas.^{29,31,32}

Confiabilidad

La confiabilidad de un sistema analítico describe el desempeño esperado como resultado de una exactitud consistente. La confiabilidad es afectada por las condiciones y los factores que influyen al sistema analítico y la exactitud de los resultados. El método es confiable si el método de prueba es exacto bajo cualquiera o la mayoría de las condiciones. Si hay un gran número de factores que disminuyen la exactitud, la confiabilidad disminuye.^{31,32}

Precisión

La precisión es la evaluación estadística que mide la repetibilidad de los procedimientos de prueba. No indica la exactitud del sistema, ya que un sistema analítico puede ser muy preciso reproduciendo errores consistentemente, sin embargo; una medición exacta debe tener también una precisión aceptable.^{31,32} Relacionado con el coeficiente de variación $a >$ coeficiente de variación menor precisión y viceversa

Interferencias

La interferencia es la presencia de sustancias en el sistema de prueba afectando adversamente la reacción química o medición de los productos de reacción. La interferencia puede causar tanto resultados falsamente elevados o resultados disminuidos. Las sustancias químicas o similares tienen la habilidad de producir reacciones químicas similares y por tanto son identificadas junto con la droga de interés. Adicionalmente, sustancias presentes en la muestra pueden enmascarar la presencia de la droga buscada. El impacto en los resultados afecta la especificidad y, por tanto, la exactitud del sistema analítico.

Reactividad cruzada

Se llama reactividad cruzada a la tendencia de un método de prueba a reaccionar con más de una droga. Algunas veces llamada reactividad selectiva, la reactividad cruzada se utiliza para hacer la detección de muchos miembros de una familia de drogas con una sola prueba. Por ejemplo los barbitúricos son una familia de drogas químicamente relacionadas. Considerando la reactividad cruzada en el diseño del sistema analítico, los barbitúricos usados comúnmente pueden ser detectados por un solo proceso analítico. La droga utilizada como estándar es el secobarbital, y la reactividad cruzada de otros barbitúricos se determina con relación al secobarbital.^{31,32}

Falso positivo

Si una muestra es reportada positiva, demostrando la presencia de una droga, pero la droga no está presente, el resultado es un falso positivo. Los falsos positivos pueden ser debidos al manejo de muestras o reacciones con sustancias no deseadas, por ejemplo interferencia o falta de especificidad.

Presuntivo positivo

Los resultados positivos con un método de *escrutinio* se le denominan usualmente presuntivo positivo. Dependiendo del método, algún porcentaje de éstos pueden ser falsos positivos. Un presuntivo positivo debe ser corroborado por un método apropiado de confirmación antes de ser identificado como verdadero positivo.^{31,32}

Falso negativo

Si una muestra es reportada como negativa pero hay drogas presentes, el resultado es un falso negativo. Los falsos negativos están relacionados al manejo de las muestras, la falta de especificidad o sensibilidad del procedimiento, o el establecimiento de un punto de corte demasiado alto. Los falsos negativos en las pruebas de escrutinio permiten a los usuarios de drogas escapar a la detección. Los métodos de confirmación no pueden prevenir resultados falsos negativos ya que estos usualmente no son confirmados. La elección de un método de escrutinio con buena sensibilidad y especificidad ayudarán para lograr un balance aceptable entre falsos negativos y falsos positivos que pueden ocurrir en procedimientos de escrutinio.²⁰

En la actualidad las técnicas inmunoquímicas más difundidas para la detección de los metabolitos de drogas de abuso son: FPIA, el EMIT y en menor grado, el RIA.^{31,32}

6.2.1 Inmunoensayo de polarización de Fluorescencia (FPIA)

El FPIA es un inmunoensayo basado en los principios de reacción antígeno-anticuerpo, y *de* unión de tipo competitivo. Los anticuerpos están marcados con fluoróforos (habitualmente fluoresceína), moléculas que emiten fluorescencia al ser expuestos a la luz.

El trazador (droga marcada con fluoresceína) y la droga presente en la muestra (analito) son incubados con el anticuerpo específico y, posteriormente, excitados con luz polarizada. Cuando la muestra del paciente contiene la sustancia a analizar, éste compite con el trazador en su unión con el anticuerpo. Por lo tanto, existe una relación inversa entre la concentración de fármaco en la muestra del paciente y la cantidad de trazador unido al anticuerpo.

En el inmunoensayo de polarización de fluorescencia, la detección de trazador libre/ligado al anticuerpo, está basada en las características cinéticas de las moléculas en la solución, las moléculas de gran tamaño giran más lentamente que las pequeñas. El sistema emisor emite una luz azul (485 nm) verticalmente polarizada que estimula al fluoróforo, a su vez emite una luz fluorescente a diferente longitud de onda de la original (525-550 nm). El sistema óptico FPIA sólo es capaz de medir la luz que retorna una polarización vertical y a ésta longitud de onda.

Las moléculas de trazador unidas al anticuerpo rotan vertical y a ésta longitud de onda. Las moléculas de trazador unidas al anticuerpo rotan lentamente emitiendo una fluorescencia polarizada verticalmente. Por el contrario, el trazador libre, al girar rápidamente, emite fluorescencia, con una orientación diferente, no pudiendo ser leída por el sistema óptico.

Al ser Inmunoensayo competitivo, existe una relación inversa entre la cantidad de analito en la muestra del paciente y la intensidad de luz recibida por el receptor óptico del instrumento. Es decir, las altas lecturas de fluorescencia corresponden a bajas cantidades de analito en la muestra. Por el contrario, bajas lecturas de fluorescencia corresponden a altas concentraciones de droga en la muestra del paciente. Esta relación inversa permite al FPIA obtener resultados muy precisos con concentraciones de droga muy bajas.^{31,32}

La tecnología FPIA es la tecnología que Abbott Laboratories, División Diagnósticos, utiliza en los instrumentos: TDx, TDxFix, Adx TM e IMx.

6.2.2 Radioinmunoensayo(RIA)

En este ensayo se utiliza una sustancia radioactiva para determinar la presencia y cantidad de analito en la muestra. En el procedimiento de RIA la muestra del paciente es mezclada con un anticuerpo específico (frente a la sustancia a analizar) y con una cantidad predeterminada de la misma sustancia marcada radiactivamente. La droga presente en la muestra del paciente y la droga marcada compiten en su unión al anticuerpo (Fig. 10). Posteriormente se realiza un lavado de la mezcla para eliminar el exceso de sustancia no fijada y marcada del medio de

reacción. Por último, se mide la cantidad de radioactividad presente en la muestra mediante un contador gamma (se cuantifica en cuentas por minuto, CPM). Esta cantidad de radioactividad se compara con la radioactividad presente en estándares conocidos (controles), y deben inducirse cada vez que se realice el ensayo (esta necesidad viene dada por la degradación que sufren los radioisótopos con el tiempo, y se refleja en una pérdida de radioactividad). El resultado final es inversamente proporcional a la cantidad de droga en la muestra del paciente, es decir cuando las CPM son elevadas, la concentración de droga en la muestra del paciente es baja. Todo este proceso requiere personal experimentado y laboratorio con licencia de instalación de radioactividad.^{31,32,48}

Esta tecnología es elaborada por DPC Diagnostic Products Corporation. En la cual se puede encontrar entre otros COAT-A-COUNT Cocaine Metabolite.

USO DE TRAZADORES EN EL RIA

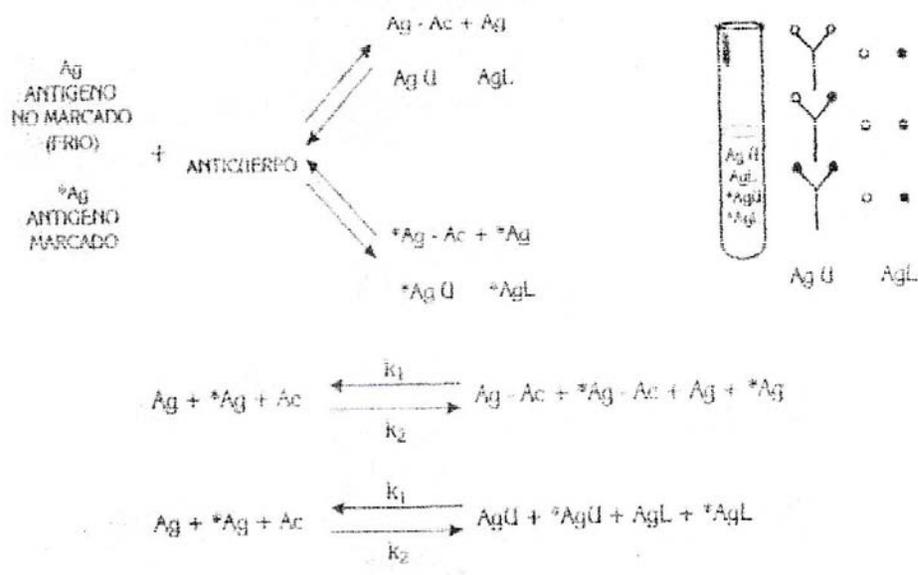


Fig: 10 Radioinmunoensayo (RIA)

6.2.3 Enzimoimmunoensayo (EIA)

El enzimoimmunoensayo fue inicialmente desarrollado por Syva bajo el nombre *comercial* de EMITE (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique). Actualmente EMIT es un término estándar para esta tecnología. El principio de la Tecnología EMIT es similar al RIA, excepto en que la droga es marcada con un enzima en lugar de una molécula radioactiva. Como en RIA, la droga marcada compite con la droga libre de la muestra del paciente en su unión al anticuerpo (unión competitiva).

Sin embargo, y a diferencia del RIA, la concentración de droga se determina midiendo la cantidad de droga marcada enzimáticamente que queda libre en el medio de reacción. La medida se realiza utilizando un espectrofotómetro (colorímetro). La enzima unida a la droga reacciona con un sustrato presente en la solución del ensayo produciendo una sustancia coloreada detectable por espectrofotometría. Esta reacción enzimática se inhibe cuando la droga marcada se une al anticuerpo. Cuando no existe droga en la muestra del paciente, el anticuerpo se une exclusivamente a la droga marcada enzimáticamente, quedando poca cantidad de enzima capaz de reaccionar con el sustrato y, por lo tanto, la intensidad de color detectable es baja.

Por el contrario, cuanto mayor es la producción de color, mayor es la concentración de droga en la muestra del paciente. La variación del color de la solución del ensayo es directamente proporcional a la concentración de la droga en la muestra. Esta relación directa impide a la tecnología EMIT detectar con exactitud cantidades reducidas de droga.^{31,32}

6.3 Importancia y características de los métodos de confirmación.

Para poder validar los resultados obtenidos con los métodos inmunoquímicos, es necesario utilizar métodos que posean una sensibilidad similar o superior y que se basen en principios diferentes. En este contexto, la técnica de cromatografía ocupa un lugar privilegiado, ya que permite identificar las distintas sustancias en función de sus propiedades físico-químicas.

Cromatografía es un término muy general para describir un tipo de métodos de prueba que separa las sustancias en una solución por la diferencia en la tasa de movimiento a través de un material poroso. Así como unas sustancias pasan rápidamente a través de un embudo y otras son retenidas por su forma o tamaño, los compuestos químicos tienen un tamaño y naturaleza química que impacta su habilidad para moverse o migrar. Una vez que ha ocurrido la migración, las sustancias son identificadas por su color, posición con relación a otras drogas, o con detectores electrónicos. Algunas de estas técnicas son utilizadas como procedimientos de escrutinio mientras otras se han encontrado apropiadas para métodos de confirmación.^{31,32,50}

El *principio* de todas estas técnicas se basa en la experiencia del botánico ruso Michael Tswet. Este botánico fue el primero en observar cómo un extracto de pigmentos vegetales en éter de petróleo daba lugar a una secuencia de bandas de distintos colores, desde el amarillo hasta el verde oscuro después de atravesar una columna de vidrio rellena con polvo de carbonato de calcio.

A pesar de todos los avances técnicos efectuados, todavía hoy los métodos cromatográficos utilizan una fase estacionaria (el carbonato de calcio de Tswet) de tipo sólido o líquido.

Los compuestos objeto del análisis son transportados en la fase móvil y atraviesan una columna (contiene la fase estacionaria). Esta columna separa los diversos analitos presentes en la muestra, de acuerdo con las características fisicoquímicas de cada sustancia. Estos analitos se identifican sucesivamente mediante diferentes aparatos reveladores.

Las técnicas cromatográficas más usadas son la cromatografía en capa fina (TLC- Thin Layer Chromatography) y la cromatografía de gases (GC - Gas Chromatography), se puede combinar con la espectrometría de masas (MS - mass spectrometry). Con independencia del método utilizado, es necesario proceder a la extracción de la sustancia analizada dentro de la matriz biológica.^{31,32,49}

Durante la extracción líquido-líquido se aprovecha la mayor afinidad de una sustancia por un determinado disolvente que luego se evapora, el residuo seco obtenido se recupera en un medio adecuado y se analiza.

Conviene advertir que la extracción de cualquier compuesto representa la fase más crítica del proceso cromatográfico. De hecho, si el método utilizado no garantiza una eficiencia elevada, ya sea en términos de reproducibilidad y aceptación del material recuperado como de selectividad del compuesto aislado, resulta vana la utilización de equipos altamente sofisticados.^{31,32}

6.3.1 Cromatografía de gases - espectrometría de masas GC – MS

La fase móvil de la cromatografía de gases está constituida por un gas inerte (Helio, argón, nitrógeno), mientras la fase estacionaria puede ser un sólido o, con más frecuencia, un líquido que se absorbe a un soporte inerte. La GC es la técnica más difundida por la versatilidad de los procedimientos aplicados.

La muestra, evaporada y transportada con el gas, separa en sus componentes dependiendo de sus características de polaridad, punto de ebullición y peso molecular. La cromatografía de gases se clasifica, a su vez, en dos versiones: la cromatografía de gas / sólido (GSC) y de gas / líquido (GLC) dependiendo de la fase estacionaria sólida, prevalecen los mecanismos de absorción) o líquida (prevalecen los mecanismos de reparto).

Entre los tipos de columnas utilizadas se encuentran las columnas de relleno y los capilares, a su vez se diferencian en microcapilares de relleno o capilares de tubo abierto. Estos modelos muestran diversa permeabilidad a los gases portadores, así como una longitud variable.

Sin necesidad de entrar en detalles técnicos, la eficiencia de la columna aumenta conforme disminuye su diámetro; sin embargo, ello reduce también la capacidad de carga de la columna. Entre los medios reveladores o detectores se encuentran.^{31,32,49}

- Detector de ionización de llama (FID), suele utilizarse para todos los compuestos orgánicos que contienen enlaces C-H.
- Detector de ionización de llama alcalina (AFID), se aplica a la valoración de los compuestos orgánicos que contienen nitrógeno con o sin fósforo, entre ellos se encuentran numerosos fármacos e insecticidas fosforados.
- Detector de captura de electrones (ECD), con el se analizan compuestos que contienen grupos con elevada afinidad por los electrones como los compuestos halogenados, con grupos nitrógeno o los compuestos carbonílicos.
- Detector de fotoionización (PID), para el análisis de los aldehídos fórmicos y del sulfuro de hidrógeno.
- La identificación de distintos componentes tiene lugar a través de la medición de parámetros como:
- El tiempo de retención TR, corresponde al intervalo transcurrido entre la inyección de la muestra y el punto de máxima respuesta del revelador.
- El tiempo de retención relativo, se calcula con relación a un compuesto de referencia,
- El índice de Kovats, relaciona el tiempo de retención del compuesto objeto de análisis con el de 'n' hidrocarburos que eluyen antes o después del mismo.

En resumen para poder garantizar la máxima fiabilidad en la determinación cuantitativa con GC, es necesario utilizar un patrón interno, junto con la muestra al inicio del proceso analítico. De esta manera se reducen al máximo todos los factores de variabilidad que acompañan a la fase extracción, purificación y análisis instrumental. La espectrometría de masas es considerada actualmente una técnica consagrada y de referencia para la identificación de la presencia de drogas y compuestos psicoactivos en las muestras biológicas.

Principio en el que se basa esta técnica consiste en que cuando se aplica un haz de electrones de alta energía cinética sobre una molécula, incluida en una fase de vapor, se produce como consecuencia de impulso una descomposición de la molécula en diversos fragmentos de masa inferior, siguiendo un proceso en cascada.

Todas las moléculas tienen una fragmentación (huella digital) característica y específica que depende de su naturaleza y de las condiciones operativas de la ionización.

La combinación entre la cromatografía de gases y la espectrometría de masas permite identificar con certeza los analitos y valorar cantidades muy reducidas de éstos. El alto costo del equipo y la necesaria experiencia del operador explican por qué este aparato no ha sido adaptado todavía para su aplicación rutinaria.

6.3.2 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

La HPLC (High Pressure or High Performance Liquid Chromatography) es un método en donde se realiza una cromatografía líquida sobre una columna, aplicando una elevada presión. La HPLC está especialmente indicada para la valoración de analitos de alto peso molecular, escasa volatilidad e inestabilidad térmica; se trata de una técnica extraordinaria flexible y versátil que se puede aplicar a múltiples análisis. El equipo consta, de: un depósito que contiene la fase móvil, una o más bombas que desarrollan una elevada presión, un inyector de muestras y la columna cromatográfica (suele medir entre 5 y 30 cm). Además, el equipo posee un sistema de revelación de los analitos y un registro (actualmente, casi siempre un ordenador) gestiona y elabora el cromatograma. Naturalmente, la elección de la columna y de la fase móvil permite trabajar en condiciones cromatográficas muy diversas. La cromatografía de absorción se basa en la competencia entre las moléculas del compuesto y las de la fase móvil, por los lugares químicamente activos que se hallan presentes en la superficie de una sustancia con propiedades absorbentes. Este tipo de cromatografía

se define como fase normal^{31,32,49}

La cromatografía de intercambio iónico se efectúa cuando sobre la superficie de la fase estacionaria existen cargas que interaccionan con los analitos.

Los detectores utilizados en la HPLC permiten operar o bien obtener datos exactos con un flujo del disolvente muy reducido. Se puede utilizar el espectrofotómetro UV-Visible, con una sensibilidad variable entre 0,01 y 1 µg dependiendo de la longitud de onda aplicada y la espectrofluorimetría para las sustancias fluorescentes, con una sensibilidad aproximada de 1 ng.

Los detectores electroquímicos (amperímetros con sensibilidad de aproximadamente 40-50 pg y culombímetros con sensibilidad de 10-20 ng) y la espectrometría de masas (con una sensibilidad de hasta 1-5 pg) son mucho más sensibles y se aplican, como es lógico, en condiciones especiales y con fines analíticos concretos.

6.3.3 Cromatografía en capa fina (TLC)

La cromatografía en capa fina es, desde luego, la técnica cromatográfica más sencilla, versátil y económica. Una vez más, el corazón del sistema se basa en una fase estacionaria que separa los diversos analitos, según sus propiedades físicoquímicas.

En la práctica, la fase estacionaria (constituida por gel de sílice, celulosa y otro componente) se aplica uniformemente sobre una placa de vidrio o de plástico, formando una capa que mida menos de 1 mm de grosor.^{20,26}

La elusión, puesta en marcha por el correspondiente disolvente (que representa la fase móvil), permite separar todos los analitos en la placa de acuerdo con su velocidad de migración.

La identificación de los componentes tiene lugar mediante el uso de reactivos químicos o radiaciones ultravioleta; no hay que olvidar el índice R_f que expresa la relación entre el recorrido del analito y el frente de migración del disolvente. Este índice asume diferentes valores según los compuestos analizados.

A pesar de sus indudables ventajas, la TLC muestra algunos inconvenientes que hacen que esta técnica no resulte demasiado fiable como método de confirmación; su sensibilidad es discreta (en torno a µg) y los resultados dependen considerablemente de las condiciones operativas

y, en última instancia, de la experiencia del operador.

Recientemente, gracias a la producción de nuevas fases estacionarias, extraordinariamente sofisticadas y al empleo de sistemas prácticamente automatizados y asistidos por ordenador, se ha desarrollado la TLC de alta resolución que probablemente ofrecerá las mismas ventajas que la cromatografía tradicional en capa fina pero reduciendo sus inconvenientes.

Según las propiedades del analito, algunas técnicas para la detección pueden presentar ventajas o inconvenientes cuando son utilizadas, por esto es necesario mencionar ejemplos de ensayos específicos para metabolitos de drogas de abuso. Lo anterior con la finalidad de que el analista al realizar alguna técnica tenga presente los inconvenientes que se pueden presentar o seleccionar una técnica más adecuada cuando realiza la detección de algún metabolito específico.^{31,32}

6.4 Ejemplos de ensayos específicos para metabolitos de drogas de abuso.

6.4.1 ANFETAMINAS

Métodos analíticos

Diversas técnicas se usan para la detección de las anfetaminas: espectrofotometría, fluorometría, inmunoquímicas y cromatográficas. Estas últimas son, actualmente las más difundidas.^{31,32}

Métodos inmunoquímicos

Numerosos métodos inmunoquímicos se han puesto a punto para la detección de la anfetamina. Recordemos los que se basan en la Inhibición de la hemoaglutinación (HI), los test radioenzimáticos, los test de la extinción de fluorescencia, sin embargo las técnicas actualmente más difundidas son RIA, EMIT Y FPIA.

Desde los inicios de los años 70, se usa el RIA para la detección de la anfetamina. La sensibilidad de esta técnica es muy buena (10 ng/mL); sin embargo los problemas legales del uso de los radio-isótopos la han hecho menos popular. El RIA se basa en el principio de la competencia de enlace; la anfetamina presente en la muestra compite con la anfetamina marcada con yodo por el anticuerpo específico. Un segundo anticuerpo hace precipitar el complejo Ag/Ab que se separa después por centrifugación. La radioactividad del precipitado se observa a través de un contador gamma.²⁰

También el método EMIT y FPIA se basan en el principio de la competencia del enlace entre el analito eventualmente presente en la muestra y el marcado en el método.

Sin embargo, a diferencia del RIA, esta técnica trabaja en fase homogénea, por tanto no es necesaria la extracción del complejo Antígeno/Anticuerpo. El marcador usado en el método EMIT es una enzima, sí la muestra contiene la sustancia, puede reaccionar con el sustrato produciendo una señal detectada mediante un espectrofotómetro. En este método el valor de la señal es directamente proporcional a la cantidad de sustancia en la muestra.

El kit Anfetamina/Metanfetamina FPIA, disponible desde 1987, representa la aplicación práctica del trabajo de Weber y Dandlijer. La anfetamina marcada con fluorescencia compete por el anticuerpo específico con la eventualmente presente en la muestra. La sustancia marcada libre a causa de su bajo peso molecular, está sujeta a una rápida rotación despolarizando la luz que atraviesa la cubeta.

Lo contrario sucede si el analito marcado se une con el anticuerpo; en este caso la lenta rotación de la gran molécula del anticuerpo mantiene la polarización del rayo de luz, dejando a un microprocesador correlacionar, la señal presente con la curva de calibración memorizada. Teniendo en cuenta que la señal es inversamente proporcional a la concentración de anfetamina en la muestra, se obtiene, por consiguiente el máximo de afinidad con la concentración más baja.²⁰

Entre otras ventajas del método recordamos el “cut-off” ajustable en relación a las exigencias del laboratorio, la sensibilidad manifestada, la reactividad cruzada despreciable hacia efedrina y fenil-propanolamina.

Cromatografía sobre capa fina (TLC)

La extracción de la anfetamina se requiere en todas las técnicas cromatográficas, incluso en la cromatografía en capa fina (TLC). Esta técnica es capaz de distinguir fácilmente entre anfetamina y metanfetamina; sin embargo, cuando es indispensable una alta sensibilidad es preferible con frecuencia recurrir a otros métodos.

La TLC permite identificar las diversas sustancias no solo sobre la base de la distinta velocidad de migración sino también gracias al uso de diversos reactivos químicos como los de Mandlia y Dragendorf. Esto es útil especialmente en los casos en que sustancias diversas tienen tiempos de migración idénticos, como en el caso de la MDA y de la MDMA. Los sistemas TLC hoy en día son siempre más automatizados y rápidos; no obstante la ejecución de los análisis en TLC y la interpretación de los resultados dependen todavía mucho de la experiencia del operador.

Cromatografía de gases/espectrofotometría de masas (GC/MS)

La anfetamina es un compuesto polar, en consecuencia es extremadamente difícil obtenerla en estado gaseoso de forma que permita la cromatografía. Además la presencia de grupos polares puede comprometer el buen resultado de los análisis a causa de las interacciones con la fase estacionaria. Para obviar estos inconvenientes se recurre a procedimientos de derivación destinados a enmascarar los grupos polares.

Con estos métodos se están obteniendo óptimos resultados, tanto que la GC/MS y la CG/EC (captura de electrones) son actualmente considerados los métodos más sensibles, pudiendo detectar niveles de 10 ng/mL de anfetamina. El alto costo de los instrumentos y la experiencia requerida a los operadores reduce la aplicación de esta técnica a laboratorios especializados.

Cromatografía líquida de alta resolución

También la detección y cuantificación de la anfetamina mediante HPLC ha encontrado grandes dificultades. Actualmente el uso de columnas especiales y los procedimientos de derivación han mejorado notablemente los resultados.^{31,32}

6.4.2 BARBITÚRICOS

Métodos Analíticos

La dosificación de los barbitúricos plantea problemas considerables en laboratorio; por una parte, la amplia difusión de estos fármacos obliga al estudio de un gran número de muestras y, por otro, las características peculiares de los distintos compuestos obliga a veces a identificar el barbitúrico en cuestión, sobre todo en algunos casos delicados de problemas médico-legales.^{31,32}

Una vez más, la asociación de los métodos inmunoquímicos con las técnicas de confirmación cromatográfica constituye el método más razonable para abordar el análisis.

Métodos Inmunoquímicos

Para determinar la presencia del barbitúrico o de sus metabolitos en la orina se han aplicado diversos métodos inmunoquímicos. Entre ellos se encuentran las técnicas de RIA, HI (inhibición de la hemoaglutinación), EMIT y FPIA. La diferencia fundamental entre estas técnicas consiste en el tipo de trazador utilizado, que puede ser enzimático, radiactivo o fluorescente, el principio de todas las técnicas es similar y se basa en la competición entre ligandos.

Estas técnicas han revolucionado el análisis urinario y muestran una gran sensibilidad y rapidez junto con una enorme comodidad de uso. En la mayoría de los casos, se utiliza como patrón de calibración el secobarbital; sin embargo, la posibilidad de detectar otros barbitúricos depende de la especificidad del anticuerpo utilizado y de la concentración del fármaco en la muestra. Por consiguiente, como los anticuerpos utilizados pueden

reaccionar con otros fármacos o sufrir la interferencia de diversas sustancias es fundamental confirmar los resultados positivos obtenidos con métodos tales como la CG/MS o HPLC.

Cromatografía en capa fina (TLC)

La cromatografía en capa fina se utiliza como método de detección selectiva, ya que permite identificar muchos barbitúricos y sus metabolitos. Esta técnica permite, cuando es aplicada por personal especializado, detectar niveles de hasta 1 µg/mL del fármaco. La reciente puesta a punto de la cromatografía en capa fina de alta resolución (HPLC) y de sistemas cada vez más automatizados supone un nuevo redescubrimiento de estos métodos. A pesar de ello presenta algunas desventajas como la escasa especificidad y la subjetividad en la interpretación de los resultados que depende considerablemente de la experiencia del operador.

Espectrofotometría

La valoración de los barbitúricos también se puede realizar por espectrofotometría, previa extracción de una matriz biológica; el compuesto se identifica por el espectro de absorción de las radiaciones ultravioleta. La exposición de los procedimientos utilizados para este análisis se escapa a los objetivos de este trabajo; no obstante debe señalarse que ninguno de ellos permite identificar con certeza el barbitúrico presente en la muestra. Los únicos métodos capaces de ello son los métodos cromatográficos.²⁰

Cromatografía de Gases / Espectrometría de Masas (GC / MS)

En la actualidad, la técnica de la cromatografía de gases es, desde luego, la más sofisticada y fiable. Esta técnica es sometida a mejoras constantes, tanto de instrumentación como de procedimientos, permite una identificación y cuantificación exactas del fármaco presente en la muestra, por lo que se refiere a la dotación instrumental. En cuanto a los procedimientos, las investigaciones recientes sugieren en todo momento métodos nuevos y más fiables de extracción y de separación. Entre los detectores o reveladores utilizados en la cromatografía de gases para valorar los barbitúricos se encuentran la ionización de llama (previa separación), el nitrógenofosfato y la espectrometría de masas. Algunos de los inconvenientes de la cromatografía de gases comprenden la lentitud del análisis, la extraordinaria experiencia que deben reunir los operadores, la complejidad y costo de los instrumentos. De todos modos, si se aplica de una forma adecuada, esta técnica constituye ciertamente el método de referencia para este tipo de análisis.

Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

Este método constituye una alternativa válida a la cromatografía de gases como prueba de confirmación para la detección de barbitúricos. El fármaco se aísla por sus características físico-químicas, después de atravesar una columna a alta presión. La presencia del compuesto es revelada por un detector de tipo electroquímico, fluorescente o ultravioleta.³¹⁻³²

6.4.3 BENZODIAZEPINAS

Métodos Analíticos

Los principales problemas analíticos de las benzodiazepinas derivan de su amplia metabolización, proceso durante el cual se forman compuestos intermedios que pueden interferir en su detección y, en segundo lugar, del amplísimo margen terapéutico (del orden, por ejemplo, de 0.2-0.5 mg para el triazolam y de 0.25 mg para el clordiazepóxido).^{31,32}

Métodos Inmunoquímicos

Entre los métodos más difundidos se encuentra FPIA (concebido para la valoración de muestras de orina, aunque da un óptimo rendimiento también en las muestras de plasma) y EMIT, que se basa en la lectura de la densidad óptica aunque muestra graves interferencias en caso de hemólisis.

Los métodos de detección selectiva no permiten obtener datos cuantitativos, solo cuando la muestra contiene una benzodiazepina, de identidad conocida. Otra limitación es la cantidad mínima en el caso de las moléculas de posología reducida como lorazepam (niveles terapéuticos en el plasma, 5-50 µg/L). Por otro lado, la reactividad cruzada de lorazepam se aproxima al 100% en los métodos inmunoquímicos, por lo que la probabilidad de su detección, cuando se administran dosis terapéuticas es muy escasa.²⁰

Cromatografía en Capa Fina (TLC)

Esta técnica se ha utilizado durante algunos años para la detección selectiva del diazepam y nordiazepam, aplicando sistemas indicadores comunes. Aún así, la TLC no muestra sensibilidad suficiente para extraer datos semicuantitativos con cierta fiabilidad cuando la concentración terapéutica es muy reducida.

Cromatografía líquida de Alta Resolución (HPLC)

El rango de concentración de las benzodiazepinas, cuando se administran las dosis terapéuticas, es excesivamente amplio para poder desarrollar un método HPLC adecuado a todas ellas. Los niveles terapéuticos de algunos fármacos son tan reducidos que invalidan los datos cuantitativos obtenidos con esta técnica.^{31,32}

6.4.4 CANNABINOIDES

Métodos analíticos

El THC y sus metabolitos han sido analizados con una amplia gama de inmunoensayos y de procedimientos cromatográficos. En general estos compuestos son difíciles de detectar a causa de su elevada liposolubilidad y de la consiguiente baja concentración en los fluidos orgánicos. Otros problemas están ligados a la estabilidad de esta sustancia. En efecto, muestras de orina la concentración de THC puede disminuir sensiblemente en el transcurso del tiempo es más evidente, este fenómeno parece depender de factores tales como la temperatura de conservación, la oxidación del carboxi- THC, la cantidad de orina presente en el recipiente y del tipo de recipiente.^{31,32}

Además el THC en soluciones acuosas se adhiere inmediatamente en las superficies del vidrio, pero esto puede ser evitado fácilmente usando vidrios siliconados.

Si se manipula correctamente tanto el THC como el carboxi-THC son compuestos estables y pueden ser conservados, solubles en etanol, por largo tiempo a -20° C. Todos los inmunoensayos (EIA, RIA, FPIA), identifican el carboxi-THC junto con otros muchos metabolitos. Estos test son por otra parte los más directos para el reconocimiento de metabolitos en la orina, aunque algunos autores han utilizado con éxito métodos inmunoquímicos para detectar el THC y sus metabolitos en el plasma y en muestras de sangre.

En cuanto a los métodos de confirmación se usan la cromatografía de gases (GC), la cromatografía líquida a alta resolución (HPLC) y la cromatografía sobre capa fina (TLC).

Si se hace bien, la cromatografía de gases/espectrofotometría de masas GC/MS es seguramente el método de confirmación más fiable. La GC/MS es actualmente el único método cromatográfico dotado de sensibilidad suficiente en el reconocimiento de THC, 11-hidroxi-THC y carboxi-THC en el plasma o en muestras de sangre.^{31,32}

Métodos inmunoquímicos

Los métodos radioinmunológicos (RIA) e inmunoenzimáticos (EIA) están disponibles desde el inicio de los años 80, sucesivamente numerosos estudios han demostrado la buena correlación con el método cromatográfico, valorando entre otros la especificidad de este test. Uno de estos experimentos estudiando la reactividad cruzada de anticuerpos, demostró que tal anticuerpo es específico para el cannabinoide con núcleo benzopirámico. No son tan notables los éxitos de estudios análogos realizados con el anticuerpo EMIT, aún cuando es razonable esperar una reactividad cruzada similar.

Más recientemente se ha introducido un sistema basado en la tecnología FPIA para la detección de los metabolitos del THC en la orina. La especificidad, sensibilidad y reactividad cruzada de esta inmunodetección se alcanza claramente en cada caso.²⁰

Cromatografía sobre capa fina (TLC)

La Thin Layer Chromatography (TLC) es una técnica de amplio uso para la identificación del carboxi- THC en la orina; su difusión está favorecida por disponibilidad comercial, como todos los métodos cromatográficos el procedimiento conlleva la hidrólisis del éster glucuronato conjugado y la extracción del ácido libre.

La visualización del carboxi- THC se consigue mediante la pulverización por Fast Blue y la identificación se basa tanto en su reacción cromogénica como en su velocidad de migración. La reciente introducción de la TLC de alta resolución (HPTLC) con sensibilidad mayor que la TLC convencional, permite el reconocimiento de concentraciones de carboxi-THC menores de 20 ng/mL. Sin embargo se mantienen algunas desventajas; la especificidad no es tan elevada como la de otras técnicas de confirmación y los resultados dependen mucho de la habilidad del analista en la preparación e interpretación de la placa cromatográfica.

Cromatografía / espectrometría de masas (GC/MS)

La identificación del carboxi-THC en la orina con técnica cromatográfica de gases, se efectúa tanto con el método del impacto electrónico como con el de la ionización química. En ambos procedimientos es necesaria la hidrólisis del éster glucoronato, en general en condiciones de alcalinidad y en la extracción del ácido libre utilizando procedimientos sobre fase líquido-líquido o sobre fase sólida. El carboxi-THC marcado con deuterio se usa comúnmente como standard interno.

En el procedimiento del impacto electrónico (EI), la identificación se basa en la visualización del espectro íntegro o bien sobre monitor iónico-selectivo (SIM). También la valoración del tiempo de retención absoluto o relativo puede ser útil para facilitar la identificación. La ionización química (CI) produce una menor fragmentación respecto al (EI) y, dado que los espectros resultantes son menos complejos que los obtenidos con el (EI), parece ser menos fiable. No obstante, la (CI) es una técnica altamente sofisticada y exacta, ofreciendo además algunas ventajas; en primer lugar, algunos procedimientos (CI) están altamente indicados para compuestos ionizados y son menos susceptibles de interferencia; en segundo lugar, la (CI) es más sensible que la (EI) y es capaz de reconocer concentraciones más bajas de THC y sus metabolitos. Esto es de gran importancia por cuanto estas sustancias están presentes en muestras con concentraciones a menudo inferiores a 2 ng/mL.

Cromatografía de gas líquida (GLC)

Para identificar el carboxi-THC se han utilizado tanto la GLC como la HPLC. El procedimiento GLC, descrito por Whiting y Manders modificado sucesivamente, ha sido el primero en ser empleado para confirmar la presencia de carboxi-THC. También el HPLC con determinación por rayos ultravioleta se ha usado con éxito para confirmar la presencia de carboxi-THC en muestras urinarias.

Comparación entre métodos

Varios estudios han comparado los procedimientos analíticos para la identificación del carboxi-THC en la orina; la mayor parte de ellos comparan los inmunoensayos con los procedimientos cromatográficos. Frederick y colaboradores han comparado varios inmunoensayos CG/EM y métodos de cromatografía de alta resolución. Los resultados han revelado que el EMIT-DAU (con un "cut-off" de 20 ng/mL) presentaban una proporción variable del 2 al 3% de positividad, no confirmadas por los otros métodos de validación.

Más recientemente, Abercromie y Jenel han comparado un kit de EMIT ("cut-off" de 100 ng/mL) con un método CG/EM. En el caso del EMIT los datos han evidenciado una proporción de falsos positivos próximos al 4% y de falsos negativos próximos al 10%.

Finalmente, Pete y Pete han comparado el EMIT, el RIA, el FPIA y la CG/EM en la determinación de los cannabinoides. En general se ha evidenciado una excelente correlación entre las diversas técnicas salvo para la EMIT (4% de falsos negativos). Todas las muestras resultaron positivas a la FPIA, usando un "cut-off" de 25 ng/mL, habiendo confirmado su positividad mediante CG/EM (cut-off 5 ng/mL).^{31,32}

6.4.5 COCAÍNA

Métodos de Detección

El principal problema en la determinación de la cocaína en los fluidos orgánicos y en la interpretación de los resultados analíticos es debido a la inestabilidad de la molécula de cocaína en las muestras. Las muestras de sangre tienen particularmente el riesgo de suministrar resultados inexplicables, dado que la cocaína allí se deteriora muy fácilmente. Los metabolitos urinarios, como la benzoil-ecgonina y la ecgonina metilester, son en su lugar relativamente estables y esto facilita notablemente el manejo de los datos analíticos.^{31,32}

Método inmunoquímico

Los métodos inmunoquímicos son particularmente idóneos para el screening de la benzoilecgonina en la orina, están dotados de buena sensibilidad, rápido aprendizaje y sencillo manejo, no siendo necesario el pretratamiento de las muestras. El resultado obtenido con estos métodos sobre muestras de sangre, bilis o fragmentos requiere siempre una confirmación con técnicas no inmunoquímicas.

Cromatografía en capa fina (TLC)

La cromatografía en capa fina (TLC) es una técnica de fácil ejecución, aún cuando la dosis mínima puede ser más elevada, especialmente para benzoil-ecgonina. La solubilización de la cocaína se afecta en general con la mezcla de Davidow, ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), realizando la revelación utilizando el reactivo de Dragendoff o iodoplatino.

Cromatografía de gases (GC)

La GC es la técnica de separación más frecuentemente usada para la determinación de la cocaína y metabolitos en fluidos biológicos, aún cuando son posibles interpretaciones erróneas ligadas a los procesos de derivación. Se han puesto recientemente sistemas indicadores con captura de electrones (GC/EC), asociados a los procedimientos antes dichos, consiguen alcanzar una sensibilidad de hasta 0,005 mg/L. Análogas prestaciones tienen también la cromatografía de gases/espectrofotometría de masas, particularmente indicada para la ecgonina metiléster, no siendo necesario realizar una derivación.

Cromatografía líquida a alta resolución (HPLC)

La medición mediante HPLC, presenta la ventaja de una fácil ejecución, tanto la cocaína como la benzoiecgonina pueden ser medidas simultáneamente y sin desviaciones. También es satisfactorio el nivel de sensibilidad que puede alcanzar 0,02 mg/L. El principal inconveniente está representado por la potencial interferencia de la lidocaína y el droperidol, para los cuales puede ser requerida confirmación de resultado mediante procedimientos de elusión y espectrofotometría de masas.^{31,32}

6.4.6 Fenciclidina (PCP)

Métodos analíticos

La PCP es relativamente estable en los fluidos orgánicos, se puede medir después de los 8 y 18 meses de tomada la muestra de sangre con adición fluoruro u oxalato de potasio.^{31,32}

El fármaco subsiste acumulado en el cuero cabelludo y que permanece de forma estable durante largos periodos de tiempo, está en curso de verificarse la hipótesis de que los cabellos pueden suministrar información retrospectiva sobre los niveles de consumo cuantitativo realizados en periodos precedentes.

La determinación de la PCP en los fluidos biológicos se efectúa generalmente mediante técnicas cromatográficas o mediante técnicas competitivas (inmunoensayo).

Métodos inmunoquímicos

La técnica inmunométrica es la de primera elección para el screening de la PCP, por su simplicidad y bajo costo.

La limitación más relevante la constituye la potencial reactividad cruzada con la clorpromacina, tioridazina o dextrometorfano. Los resultados positivos de estos análisis deben por tanto ser confirmados con la CG, que por su parte presenta problemas de reactividad cruzada con la difenilhidramina.

Técnica cromatográfica

La cromatografía de capa fina (TLC) permite la identificación de la PCP de forma fácil y poco costosa; sin embargo, su poca sensibilidad provoca la aparición frecuente de falsos negativos en formas no examinadas inmediatamente después de su extracción.

La cromatografía de alta resolución (HPLC) y la cromatografía de gas-líquido (LGC), técnicas de laboriosa ejecución, no presentan ventajas relevantes, teniendo una sensibilidad sustancialmente análoga a la de la TLC.

La cromatografía de gas-espectrometría de masa (GC-MS) método considerado de especificidad prácticamente absoluta, se utiliza raramente debido a su ejecución extremadamente laboriosa y costo elevado.^{31,32}

6.4.7 OPIACEOS

Métodos inmunoquímicos

Se han desarrollado diversas pruebas inmunoquímicas para la detección de los opiáceos, entre las que están el RIA, EMIT Y FPIA. Por sus atributos de rapidez y sensibilidad, estas detecciones ciertamente están desde hace tiempo consolidadas en el screening urinario de los opiáceos. Para poder reconocer la clase de sustancia, detectan tanto la morfina libre como la conjugada, más en medida variable una serie de otros opiáceos como la codeína, hidrocodona, hidromorfona y oxycodona.

Por lo tanto, en el caso de resultados positivos, pueden surgir problemas interpretativos sólo se pueden resolver recurriendo a métodos de confirmación cromatográficos.^{31,32}

Métodos cromatográficos

Comprenden la cromatografía en capa fina (TLC), la cromatografía de alta resolución (HPCL) y la cromatografía de gases (CG). Todas estas técnicas realizan una separación de las diversas sustancias en base a sus diferentes características fisicoquímicas. En la práctica, una fase móvil, líquida o gaseosa, transporta el compuesto a analizar a lo largo de una fase sólida o líquida que separa los diversos componentes, estas son al fin identificadas a través de varios tipos de reveladores. Aunque siempre es el principio fundamental, estas técnicas difieren en complejidad y costo de los sistemas y por la calidad de los resultados. Así, mientras la TLC, dotada de una modesta sensibilidad y especificidad, se usa habitualmente como prueba preliminar, el HPLC y la CG representan sin ningún tipo de dudas el "estándar de oro" de este tipo de análisis.

Por otra parte, la excreción de la morfina en forma de conjugado hace necesaria una fase de preparación, con hidrólisis enzimática o ácida a altas temperaturas, antes de iniciar cualquier técnica cromatográfica. Además, siendo la morfina un compuesto polar debe prestarse especial atención para evitar fenómenos de absorción en la columna de cromatografía de gases; resulta pues necesario proceder a la "derivación" de la misma a través de varios procesos.

A pesar de la complejidad de la fase de preparación y extracción, la CG-EM debe de cualquier modo ser considerado como el método más exacto para la detección de la morfina, produciendo una "huella" que permita la identificación inequívoca de la sustancia.

Ya en la práctica en ocasiones es necesario enfrentarse a problemas muy diversos para la detección de metabolitos de drogas de abuso, por ejemplo la realización simultánea de una gran cantidad de muestras, por lo cual en la mayoría de las ocasiones pueden realizarse fuera de las instalaciones del laboratorio (solamente las pruebas de escrutinio), por tal motivo en infinidad de ocasiones es necesario recurrir a pruebas rápidas comerciales para la detección de los metabolitos más comunes.^{31,32}

Estas pruebas rápidas pueden ser de diferentes casas comerciales entre las que encontramos: AccuSing fabricado por PBM la cual cuenta con placas de inmunocromatografía para la detección rápida y cualitativa de las drogas más comunes.

Se pueden encontrar una gamma de pruebas rápidas para la detección de metabolitos de drogas de abuso en la que se encuentran: DAGMEX DIAGNOSTIC, INC y los productos de la línea SPINREACT entre otros

Para la realización de este tipo de pruebas se deben tomar las siguientes recomendaciones generales:

- Solo deben ser utilizadas por personal capacitado
- Evitar la contaminación cruzada de orina con el uso de envases y gotero diferente por cada muestra de orina.
- No se debe sacarse la placas hasta que vayan a utilizarse. Nunca se debe utilizar sí el empaque se encuentra dañado o roto.
- Nunca utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.
- Mantener el estuche de reactivo bajo las condiciones ambientales especificadas por el fabricante (4-30° C).
- Las muestras que no se analicen inmediatamente deben mantenerse en refrigeración (2 a 8° C).
- Las muestras deben mantenerse a temperatura ambiente antes de ser analizadas.
- Las muestras que contengan grandes cantidades de partículas darán resultados inconsistentes. Por tanto, las muestras deberán centrifugarse para aclararlas y poder ser examinadas.

La realización de las pruebas consiste en una manera general en adicionar la muestra a la ventana de prueba de la placa y observar la aparición de bandas coloreadas en la ventana de resultados.

Para una mejor comprensión se ejemplificará con la prueba Accu Sign DOA 5, con la cual se pueden determinar 5 drogas de abuso de manera simultanea.

6.5 PRUEBAS COMERCIALES.

ACU Sign DOA 5
THC/OPI/COC/BZO/AMP
Ensayo de un paso para drogas de abuso

Inmunoensayo, es una prueba inmunocromatográfica sencilla de un paso para la detección rápida cualitativa de THC, Opiáceos, Cocaína, Benzodiazepinas, Anfetaminas y/o sus metabolitos en orina. La prueba detecta la mayoría de los metabolitos de estas drogas en las siguientes concentraciones de corte:

THC	11-nor- Δ -9-ácido carboxílico	50 ng/mL
OPI	Morfina	300 ng/mL
COC	Benzoilecgonina	300 ng/mL
BZO	Oxazepan	300 ng/mL
AMP	D-Anfetamina	1000 ng/mL

Esta prueba es un método que proporciona resultados analíticos preliminares. Existen otros métodos alternativos que se pueden utilizar para resultados analíticos más específicos. La cromatografía de gas con espectrometría de masa (GC/MS) es el método confirmatorio preferido, sin embargo hay otros métodos químicos confirmatorios accesibles.

Principio

La prueba emplea una fase sólida con una membrana cromatográfica para la detección simultánea cualitativa de las 5 drogas mencionadas (THC, OPI, COC, BZO y AMP) y/o sus metabolitos en orina. La prueba se basa en la alta especificidad en la reacción química entre antígenos y anticuerpos, los cuales son utilizados para el análisis de sustancias específicas en fluidos biológicos. La prueba sustenta en la competitividad entre el conjugado de la droga y la droga, la cual puede estar presente en muestras de orina para unirse con los anticuerpos. En el procedimiento de la prueba la muestra de orina se coloca en el pozo de prueba de cartucho y se permite que migre. Si la droga se encuentra presente en la muestra de orina esta competirá con el conjugado de la droga unida al colorante por los limitados anticuerpos inmovilizados en la membrana. Si el nivel de la droga o sus metabolitos está por arriba del valor de corte, la droga saturará los anticuerpos y esto inhibirá las uniones del conjugado de la droga unida al colorante con los anticuerpos de la membrana. Por lo tanto una muestra de orina positiva a una droga no generará una línea en el sitio específico de la droga en la ventana de resultados, indicando un resultado positivo por competición positiva de la droga. Una muestra de orina negativa generará una línea en el sitio específico de la droga en la ventana de resultados, indicando un resultado negativo, por ausencia de competición con la droga libre.

El mismo principio de competición es aplicable donde el conjugado de la droga está inmovilizado sobre la membrana y el anticuerpo está unido al colorante. Además hay una línea de prueba para validar la prueba. Esta línea siempre debe aparecer si el ensayo es realizado correctamente. Es un control de prueba, confirmando que se utilizó un volumen adecuado de muestra y que el sistema de reactivos trabaja adecuadamente. Si se utilizó un volumen insuficiente de muestra no aparecerá la línea control, por lo tanto, se invalida la prueba.

Interpretación de resultados

Negativo: la presencia de una línea control púrpura y de líneas en el sitio específico de la droga indica un resultado negativo, esto es, no se ha detectado drogas por arriba del valor de corte. La intensidad de la línea control y las líneas de droga podría no ser igual.

Positivo: la presencia de una línea control púrpura y la ausencia de líneas adjuntas al nombre de la droga indica un resultado positivo (esto indica que la muestra contiene la droga a concentraciones por arriba del valor de corte). Un resultado positivo no es indicativo del nivel de intoxicación o de la concentración de la droga de la muestra, solo indica que la muestra tiene una concentración por arriba del valor de corte en términos cualitativos.

Para la realización de pruebas automatizadas es necesario consultar en el manual del operador y el procedimiento correspondiente debe realizarse por personal capacitado en la utilización del equipo correspondiente.

Procedimiento de la prueba

El procedimiento de la prueba consiste en la adición de la muestra de orina dentro del pozo de la prueba del cartucho y observar la aparición en la ventana de resultados.

Protocolo de la prueba

1. Para cada ensayo abrir un AccuSing DOA 5 y etiquetarlo con la identificación del paciente.
2. Sostener el gotero verticalmente, dispensar 3 gotas (110 μ L) de orina dentro del pozo de muestra.
3. Leer los resultados después de 5 minutos, pero en un lapso no mayor de 10 minutos.

7. ANALISIS DE RESULTADOS

El apego a las normas, lineamientos y recomendaciones nacionales e internacionales es de suma importancia para garantizar la calidad de los productos o servicios entregados a los clientes. Las normas se pueden dividir básicamente en dos tipos: Las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) relativas a seguridad, salud, sanidad, información comercial y las Normas Mexicanas (NMX) sobre desempeño o calidad. Las "normas oficiales mexicanas como su nombre lo indica son de aplicación obligatoria, mientras que las NMX son de carácter opcional.

Los requisitos, propuestos están basados en la NMX-EC-15189-IMC2006, equivalencia internacional con la ISO15189.

Los puntos considerados son: instalaciones, personal calificado, métodos de prueba confiables, control de calidad interno y externo, participación en ensayos de aptitud, instrumentos, trazabilidad de la medición, etc.

Es importante recordar que no existe una norma como tal para la detección de drogas de abuso y /o sus metabolitos, sin embargo, la guía para el Aseguramiento de la Calidad es totalmente viable, siendo fundamental para un laboratorio donde se proporcione asistencia médico-legal. En la actualidad se utiliza para detectar el uso de drogas en grupos escolares, personas con alguna autoridad, programas de rehabilitación, atletas, en asuntos legales (homicidio, robo, violación, etc).

Las repercusiones de un resultado son muy serias, por ejemplo en un dictamen legal, por eso es necesario controlar todos y cada uno de los factores involucrados para reportar un resultado oportuno y confiable es decir, no se puede mejorar lo que no ha sido controlado, medido, definido y documentado. Aunque la mayoría de los laboratorios donde se realiza este tipo de pruebas, persiguen la certificación, actualmente es conveniente obtener también una acreditación. El aseguramiento de la calidad es un buen comienzo para lograrlo.

8. Conclusiones

- La detección de metabolitos de drogas de abuso es una práctica común en la actualidad y con repercusiones serias en el ámbito legal, deportivo y laboral, el aseguramiento de la calidad permitirá detectar, prevenir y corregir los factores que afectan la confiabilidad del resultado.
- El apego a normas, lineamientos y recomendaciones es de suma importancia para garantizar la calidad de los resultados emitidos en un laboratorio.
- La única manera de alcanzar, mantener y mejorar la calidad es manteniendo los procesos del laboratorio documentados y en revisión constante.
- La acreditación es la única manera de demostrar que el laboratorio es técnicamente competente para la realización de los ensayos, llevando a cabo el cumplimiento del programa de aseguramiento de la calidad.

9.-GLOSARIO

Abuso. Uso excesivo, periódico de una droga con fines terapéuticos.

Analito. Especie de interés a determinar en un análisis

Calibración. Conjunto de operaciones que permiten establecer, en condiciones específicas, la relación existente entre los valores indicados por un instrumento de medida o un sistema de medida, o los valores representados por una medida material o un material de referencia, y los valores correspondientes obtenidos mediante un patrón de referencia.

Cadena de custodia. Procedimientos que tratan de garantizar que la identificación y la integridad de las muestras no sean vulneradas.

Craving. La ansiedad o incoercible deseo de buscar la droga.

Ensayo/prueba. Determinación de una o más características de acuerdo con un procedimiento.

Cut off. Valor arbitrario de concentración por encima del cual la muestra se considera positiva.

Dependencia. Puede ser tipo físico o psíquico. Al cesar la administración de la droga, lo primero que se manifiesta es el característico síndrome de abstinencia, en segundo lugar aparecen cambios en la personalidad, irritabilidad y craving.

Droga. Sustancia capaz de inducir cambios en el estado físico, psicológico, o bioquímico en quien la ingiere. Tales cambios pueden ser más o menos útiles desde el punto de vista terapéutico.

Métodos de confirmación. Técnicas sofisticadas no muy idónea para la rutina habitual pero que resultan indispensables para la verificación de los resultados obtenidos con métodos de presunción. Deben estar basados en principios diferentes de los usados en Screening, igualando o superando la sensibilidad. Generalmente se trata de técnicas cromatográficas.

Métodos de presunción. Técnicas rápidas, en general inmunoquímicas, idóneas para el Screening de gran número de muestras. En casos parcialmente delicados, los resultados obtenidos con estos métodos deben ser validados mediante métodos de confirmación.

Sensibilidad. Concentración mínima de un analito determinado por el sistema en la muestra.

Especificidad. Capacidad del sistema para detectar de modo selectivo un determinado analito en la muestra, sin afectarse por la presencia de sustancias interferentes.

Evidencia objetiva. Datos que respaldan la existencia o veracidad de algo

Exactitud de medición. Grado de concordancia entre el resultado de una medición y el valor verdadero (o real) de lo medido(mensurado).

Nota: A la exactitud también se le conoce como veracidad:

Exactitud relativa Grado de concordancia entre los resultados del método evaluado y los obtenidos utilizando un método de referencia reconocido.

Incertidumbre. Parámetro, asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que, con fundamento, pueden ser atribuidos al mensurando.

Límite de cuantificación. Concentración mínima de analito en la matriz de una muestra, puede ser cuantificada con una exactitud y precisión aceptable bajo condiciones analíticas específicas.

Límite de detección. Concentración mínima de analito en la matriz de una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo condiciones analíticas específicas.

Linealidad. Capacidad de un método analítico para generar resultados directamente proporcionales a la concentración del analito o valor del parámetro de la muestra, dentro de un rango.

Magnitud. Atributo de un fenómeno de un cuerpo o de una sustancia, es susceptible de distinguirse cualitativamente y de determinarse cuantitativamente.

Material de referencia. Material o sustancia con uno (o varios) valor(es) de su(s) propiedad (es) suficiente homogéneo(s) y bien definidos(s) para permitir su patrón en la calibración de un aparato, la evaluación de un método de medición o la atribución de valores a los materiales.

Material de referencia certificado. Material de referencia provisto de un certificado, para el cual uno o más valores de sus propiedades está certificado por un procedimiento y establece su enlace con una realización exacta de la unidad bajo la cual se expresan los valores de la propiedad y para el cual cada valor certificado cuanta con una incertidumbre a un nivel de confiabilidad señalado.

Pruebas cualitativas. Determinación del grado de identificación de los analitos presentes en una muestra.

Pruebas cuantitativas. Determinación en grado de identificación de los analitos presentes en una muestra midiendo a la vez la concentración.

Tolerancia. Capacidad del organismo a habituarse de la administración crónica de dosis crecientes de droga. Cuando una droga tal fenómeno igualmente con otra sustancia se habla de tolerancia cruzada.

Precisión. Grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos, utilizando una muestra homogénea, bajo condiciones establecidas. La precisión puede ser considerada a tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. **Nota** dicho de otra forma, es la distribución de los valores analíticos alrededor de la medida, puede ser expresado en términos de varianza, desviación estándar o coeficiente de variación (parámetros de dispersión).

Repetibilidad. Grado de concordancia entre los resultados de mediciones sucesivas de un mismo mensurando, llevadas a cabo bajo las mismas condiciones de medición.

Nota. Las condiciones de repetibilidad incluyen: el mismo procedimiento, analista/observador, ubicación, instrumento y condiciones de medición. Por mediciones sucesivas se entiende aquellas mediciones repetidas dentro de un corto periodo de tiempo. La repetibilidad puede ser expresada cuantitativamente en términos de los parámetros de dispersión de los resultados (desviación estándar, coeficiente de variación). A la repetibilidad también se le conoce como precisión intraensayos o intracalibraciones.

Reproducibilidad. Grado de concordancia entre los resultados de las mediciones de un mismo mensurando, llevadas a cabo haciendo variar las condiciones de medición. **Nota:** Una declaración válida de reproducibilidad requiere que se especifiquen los cambios en las condiciones del análisis o calibración. Estos cambios pueden incluir: el principio de la medición, el método, analista/ observador e instrumento, material y patrones de referencia, ubicación, condiciones de uso y tiempo. La reproducibilidad puede ser expresada cuantitativamente en términos de los parámetros de dispersión de los resultados (desviación estándar, varianza, coeficiente de variación).

Validación. Confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación específica prevista. La validación de un método analítico o aplicación específica prevista. La validación de un método analítico es el proceso de establecer los parámetros y las limitaciones de desempeño del método, así como de identificar los factores que pueden influir en el cambio de dichos parámetros y limitaciones; permite demostrar que el método es adecuado para el propósito, esto es, para resolver un problema analítico particular. Nota 1: El término “validado” es usado para designar el status correspondiente. Nota 2: Los fabricantes de equipo y generalmente los datos de esta validación se informan en los instructivos de uso(insertos)

10 .REFERENCIAS

1. Navarrete E. Inminente exigencia de la Norma Oficial Mexicana para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos. *Rev Mex Patol Clín* 2001;48 (3): 123-124.
2. Vargas FH. Normatividad de los servicios de salud en México. *Rev Mex Patol Clin* 2000; 47 (3): 143-145
3. Secretaria de Economía. Normalización 2003 (fecha de acceso 17-nov-2003); URL disponible en; www.economia-noms.gob.mx/
4. NMX-Z-109-1992. Términos Generales y sus Definiciones Referentes a la normalización y Actividades Conexas.
5. López S. Acreditación y Certificación de los laboratorios Clínicos: Situación actual y perspectivas. *BIOQUÍMICA* 2002;25 (2): 43-44.
6. Ley federal de Metrología y Normalización. 1992 (última reforma aplicada 19/05/1999)
7. Vera S. Implementación de un sistema de aseguramiento de la calidad en el proceso de toma, embalaje y traslado de fluidos biológicos para la detección de alcohol y drogas de abuso en el laboratorio de química forense.(Tesis para obtener el título de QFB). UNAM;2000
8. Organismos de Certificación. Dirección General de normas. SECOFI. URL disponible en www.secofi.gob.mx/normas/aprobación/organismos_de_certificacion.html
9. Aguirre E, Lara E. El laboratorio clínico rumbo a la excelencia. *LABORAT-acta* 2001; 13 (1):17-21.
10. Fuentes-Arderú X. La certificación y la acreditación del laboratorio clínico. *Diagnóstico In Vitro* 2003; 1
11. Terrés-Spezlale A. Propuesta de una cédula para la verificación del cumplimiento de la Norma oficial Mexicana NOM-166-SSA-1-1997. *Rev Mex Patol Clin* 2001; 48 (3): 125-149.
12. Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica/ organización Panamericana de la Salud. Guía para la elaboración de manuales de acreditación de laboratorios clínicos para América Latina. OPS/HSP/HSE-LAB/06.2002.
13. Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica y organización Panamericana de la Salud. Guía para la elaboración de manuales de acreditación de laboratorios clínicos para América Latina. *BIOQUÍMICA* 2003;27 (3): 28-37.
14. Sánchez M. Guía para la elaboración de manuales de acreditación de laboratorios clínicos. *BIOQUÍMICA* 2003; 27 (3): 3
15. Castillo de Sánchez ML, Fonseca ME (Editoras). *Mejoría continua de la calidad. Guía para los laboratorios clínicos de América Latina.* México: Médica Panamericana. 1995.
16. Dybkaer R. Quality assurance, accreditation, and certification: needs and possibilities. *Clin Chem* 1994; 40: 1416-1440.

17. Hoyle D. ISO 9000 Manual de sistemas de calidad. 3a ed. España: Paraninfo; 1996.
18. ISO FDIS 9000: 2000. Sistemas de Gestión de la Calidad fundamentos y vocabulario.
19. Entidad Mexicana de Acreditación. Curso NMX-EC-17025-IMNC-2000. Serie de cursos impartidos por la EMA; 2002 Junio; México, DF.
20. Entidad Mexicana de Acreditación. Primera Reunión Anual de Laboratorios 2002 ema, retos, logros y objetivos. Presentado en: la reunión anual de laboratorios; Junio 2002. México, DF.
21. Entidad Mexicana de Acreditación. Procedimientos 2003 (fecha de acceso 17 nov-2003); URL disponible en: www.ema.org
22. Boquet J.E. Mejoría Continua de la Calidad Guía para los laboratorios Clínicos de América Latina. México: Médica Panamericana; 1998.
23. Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez R, Cadavid I. Farmacología Fundamental. España: MC Graw-Hill-Interamericana 2003.
24. Consejo nacional contra las adicciones. Encuesta nacional contra la adicciones 2002 tabaco, alcohol y otras drogas. México: Consejo Nacional Contra las Adicciones; 2003.
25. UNAM, FES ZARAGOZA, educación continua, apuntes del diplomado de química legal, UNAM, 2005.
26. Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. México: El Manual Moderno; 1996
27. Goodman y Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica Vol 1. 9a ed. México: Me Graw-Hill Interamericana.
28. Grabowski J. Editor. Cocaine: Pharmacology Effects, and treatment of abuse. *NIDA Research Monograph 50: National Institute on Drug Abuse*, 1984.
29. NCCLS. Urine Drug Testing in the Clinical Laboratory; aproved Guideline. NCCLS document T/DM8-A (ISBN 1-56238-372-8). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 1999.
30. IMNC. NMX-EC-17025-IMNC-200. Requisitos Generales para la Competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. (ISO/EIC 17025-1999)
31. Abbott Laboratorios de México. Implementación de un programa de detección de drogas de abuso en el Laboratorio Clínico. Presentado en: el XXV Congreso Nacional de Química Clínica; 2002 Marzo, Michoacán, México.
32. Hawks RL, Chlang CN, editors. Urine Testing for Drugs of Abuse. *NIDA Research Monograph 73. Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse*, 1986.

33. Collage of American Pathologists. Forensic Urine testing checklist (Web versión)2002 (fecha de acceso 17-nov-2003); URL disponible en www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/checklistftp.html
34. NIDA. Drugs Abuse (fecha de acceso 15-mar-2002); URL disponible en www.nida.gov/
35. Travieso M. Control de la calidad de los métodos analíticos. 2003 (fecha de acceso 19-nov-2003); URL disponible en www.calidad.org/
36. IMNC, NMX-EC-43/1-IMNC-2000, Ensayos de aptitud por comparaciones interlaboratorios. Parte 1- Desarrollo y funcionamiento de programas de aptitud.
37. Entidad Mexicana de Acreditación, Política de ensayos de aptitud. México: Entidad Mexicana de acreditación; 2002.
38. CAP; proficiency testing requirements of the Laboratory Accreditation program. 2003 (fecha de acceso 14-nov-2003); URL disponible en www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation
39. CAP Approved Analyte list of 10/08/2003. 2003 (fecha de acceso 25-nov 2003); URL disponible en; www.aab.org/pts/CAP_anal.pdf
40. IMNC. NMX-CH-140:1996. Guía para la evaluación de la incertidumbre en los resultados de las mediciones.
41. Fuentes X, Sánchez M. Guía para estimar la incertidumbre de medida en ciencias de laboratorio clínico. BIOQUÍMICA 2002; 27 (4): 112-120.
42. Pérez A, Guevara A. Cálculo de la incertidumbre asociado al resultado de la medición de glucosa. BIOQUÍMICA 2002;27 (2): 32-40.
43. ISO. Guide to expression of uncertainty in measurement. ISO, Geneva, 1993.
44. Castillo M. Normalización en el área clínica en México y en el ámbito internacional. En: Seminario sectorial de clínicos 2002. 5-6 Diciembre de 2000. Los Cués, Querétaro.
45. Entidad Mexicana de Acreditación. Políticas referentes a la Trazabilidad e Incertidumbre de mediciones. México: Entidad Mexicana de Acreditación 2002.
46. Organización Internacional de Normalización. laboratorios clínicos - Requisitos particulares sobre la calidad y la competencia. ISO 15189.
47. Dybkaer R. Acreditación de los laboratorios Clínicos mediante la norma ISO 15189 ;2003. Diagnóstico In Vitro 2003.
48. Zambrano F, Díaz V. El Radioinmunoanálisis y su control de calidad. México: talleres impreteji; 1996.
49. Harris D. Análisis Químico Cuantitativo. 3a, México: grupo editorial Iberoamérica; 1992.

50. Entidad Mexicana de Acreditación. Manual de procedimientos de Evaluación y Acreditación de Laboratorios de calibración y/o Ensayo (pruebas) con base a la norma NMX-EC-17025-IMNC-2000 /ISO/IEC 17025-1999. México: Entidad Mexicana de Acreditación; 2000.

**EJEMPLO DE FORMATO DE CADENA DE CUSTODIA
ANEXO I**

FORMATO DE CADENA DE CUSTODIA

NOMBRE DEL LABORATORIO
Dirección. Estado, Código Postal

**FORMATO DE MANEJO CONTROLADO PARA
MUESTRAS FORENSES O IRREEMPLAZABLES (MEDICO LEGAL)**

Nombre del paciente (el especificado en el contenedor)_____.
Recolectada por:_____.
Fecha y hora:_____.
Tipo _____ de
muestra:_____.

INSTRUCCIONES

Esta forma debe ser utilizada cuando se sometan muestras que no puedan ser recolectadas sin riesgo para el paciente o en cualquier caso cuando el resultado tenga potencialmente significado médico legal. Cuando debe ser documentada por el poseedor de la muestra al receptor de la misma.

	NOMBRE	FIRMA	FECHA	HORA
LIBERADA POR:				

ANEXO II

PROCESO DE ACREDITACIÓN

