

DROGAS DE ABUSO

Valcárcel G, García MT, Cruz E, Corte Z, Gacimartín MV, Avello MT, Álvarez Lecue O, Venta R, Gutiérrez Cecchini B, Bao CG

Introducción

El término "drogas de abuso" (DA) es definido por la Organización Mundial de la Salud como el tipo de sustancias que, introducidas en el organismo vivo, son capaces de modificar una o varias de sus funciones, siendo susceptibles de provocar dependencia y tolerancia. El consumo de DA constituye un importante problema social y económico a nivel mundial.

La detección de DA en orina se puede realizar en el Laboratorio Clínico, mediante dos tipos de métodos:

- cribado (cualitativo), que proporciona un resultado analítico preliminar: positivo/negativo
- confirmación (cuantitativo) para obtener un resultado comprobado mediante un método analítico más específico.¹

Los métodos de cribado deben ser de fácil realización, rápidos y baratos. El inmunoensayo se ha convertido en el método de elección para el cribado de DA en orina por su sensibilidad y rapidez en la obtención de los resultados y es el seguido en nuestro

laboratorio en muestras de orina. Los métodos de confirmación requieren otro tipo de tecnología más específica, compleja y cara. La cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS) es el método recomendado por la Substance Abuse and Mental Health Service Administration (SAMHSA).²

La orina es el espécimen de elección ya que las DA, y/o sus metabolitos, se eliminan mayoritariamente por vía renal. El suero o plasma es útil para la detección del consumo reciente, en toxicología forense y en análisis post-mortem.³

Cuando se consume una droga por vía parenteral o inhalatoria, la absorción es rápida y su excreción en orina comienza inmediatamente. La absorción es menor cuando se ingiere por vía oral y su excreción en orina se puede retrasar varias horas.

La concentración urinaria de una droga, o de sus metabolitos, depende de factores como el sexo, la edad, la funcionalidad hepática y renal, la vía de administración empleada, el consumo concomitante de otras drogas, etc.⁴

Los intervalos de tiempo máximo para la detección de drogas de abuso, varían dependiendo de la dosis, frecuencia de consumo, valor de corte del método de determinación y otros factores (tabla 1).

Facultativos del Laboratorio de Bioquímica

Constantino García Bao. Jefe de Servicio
Área de informática. Ext. 24217
María Teresa Avello López. Especialista de Área
Área de Bioquímica Urgente. Ext. 24110
Sofía Álvarez Geijo. Especialista de Área
Área de Bioquímica General. Ext. 24076
Olvido Álvarez Lecue. Especialista de Área
Área de Bioquímica Urgente. Ext. 24110
Mercedes Cándenas Arroyo. Especialista de Área
Área de Hormonas y Marcadores Tumorales. Ext. 24076
Agustín Civantos Sánchez. Especialista de Área
Área de Bioquímica Urgente. Ext. 24110
Beatriz Gutiérrez Cecchini. Especialista de Área
Área de Electroforesis y Esterilidad. Ex. 23014
Rafael Venta Obaya. Especialista de Área
Área de Cromatografía y Medicamentos. Ext. 24076
María Victoria Gacimartín García. Especialista de Área
Área de Bioquímica General. Ext. 24076
Elena Cruz Iglesias. Residente. Ext. 23014
Gracia Valcárcel Piedra. Residente. Ext. 23014
María Teresa García Arias. Residente. Ext. 23014
Zoraida Corte Arboleya. Residente. Ext. 23014

Droga	Vía de administración	Tiempo de detección en orina tras consumo
Cannabinoides	O, F	28 días, según frecuencia de consumo
Cocaína	IV, IH, F	3 días
Opiáceos	O, IV, IH, F	3 días
Metanfetaminas	O, IV, IH, F	3 días
Metadona	O, IV	3 días
Anfetaminas	O, IV, F	1-2 días
Barbitúricos	O, IV	4 días/3 semanas, según tiempo de acción
Benzodiacepinas	O, IV	10 días

Tabla 1. Tiempo de detección de drogas de abuso en orina para el test TOX/See Drug Screen Test (Bio-Rad) y vías de administración
O: oral, IV: intravenosa, IH: inhalatoria, F: fumada.

Las pruebas de cribado ofrecen informes cualitativos de resultados (positivo/negativo) en función de un valor de corte establecido por la casa comercial.

Las recomendaciones del SAMHSA para la elección del valor de corte son:

- un valor superior al límite de detección que minimice los falsos positivos
- un valor no demasiado elevado que evite los falsos negativos cuando la droga está presente de forma significativa

Un resultado positivo indica la presencia de la droga, o de su metabolito, en la muestra, a una concentración igual o superior al valor de corte establecido para el test. Un resultado negativo indica que no está presente en la orina o lo está a una concentración inferior al valor de corte (tabla 2).

Drogas de abuso	Valor de corte (ng/mL)
Cannabinoides (THC)	50
Cocaína (COC)	300
Opiáceos (OPI)	2000
Metanfetaminas (MET)	1000
Metadona (MTD)	300
Anfetaminas (AMP)	1000
Barbitúricos (BAR)	300
Benzodiazepinas (BZO)	300

Tabla 2. Valor de corte establecido para la detección de diferentes drogas de abuso en orina para el test TOX/See Drug Screen Test (Bio-Rad)

Actualmente en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital San Agustín se emplea un test inmunológico de cribado que detecta las drogas de abuso que se muestran en la tabla 2.

Tetrahydrocannabinol (THC)

El cannabis o marihuana es una de las drogas de uso más extendido. Se trata de una mezcla de distintas partes de la planta *Cannabis sativa*. El término hachís se refiere a un producto más potente derivado de la resina de la planta. Se han aislado y caracterizado alrededor de 400 compuestos químicos diferentes, denominados de forma general cannabinoides, aunque se considera que el principal agente psicoactivo de la marihuana es el δ -9-tetrahydrocannabinol (THC). Este es un compuesto liposoluble que penetra fácilmente en el cerebro, pudiendo producir alteraciones inespecíficas en las membranas celulares.⁵

El uso terapéutico del THC se limita al tratamiento de náuseas y vómitos secundarios a quimioterapia en pacientes oncológicos y del dolor en esclerosis múltiple.

La marihuana puede fumarse o administrarse por vía oral. Una vez en el organismo, se almacena rápidamente en la grasa corporal. Tiene una vida media de una semana. La biotransformación del THC da lugar entre otros metabolitos al 11-hidroxi- δ -9-THC que tiene una vida media de 24 horas. Este metabolito puede ser

detectado en la orina hasta 4 semanas después de su consumo (con los valores de corte de la tabla 2), dependiendo de la dosis y de la frecuencia de consumo.⁶

Cocaína (COC)

La COC es una sustancia derivada de las hojas del árbol de coca (*Eritroxylum coca*). Es un potente estimulador del sistema nervioso central (SNC) como consecuencia de su acción dopaminérgica. En medicina, se usa como anestésico tópico en cirugía nasofaríngea.

A dosis altas puede producir efectos físicos y psicológicos, como aumento del ritmo cardíaco, fiebre, midriasis, diaforesis, euforia y estados alucinatorios. El uso prolongado de la COC produce neurotoxicidad y cardiotoxicidad.⁶

Los consumidores habituales pueden sufrir cambios del estado de ánimo, depresión, alteraciones del sueño, pérdida de memoria, aislamiento social y paranoia.⁷ La COC se administra por vía intranasal, intravenosa o se fuma (crack).

La COC se metaboliza rápidamente por las esterasas hepáticas y séricas, a benzoilecgonina y otros derivados. La vida media de este metabolito (5-8 horas) es superior a la de la COC y puede detectarse en orina hasta 3 días después del consumo (con los valores de corte de la tabla 2).

Opiáceos (OPI)

Los OPI (morfina, heroína y codeína) son las drogas derivadas del opio, que se extrae del fruto de la amapola o adormidera (*Papaver somniferum*). La estructura, efectos y consecuencias de estas tres drogas son semejantes.

Los opiáceos actúan uniéndose a los receptores μ en el SNC, inhiben la adenilato ciclasa, con la consecuente disminución de la síntesis de AMP, además de inactivar los canales del calcio. Como resultado de todas estas acciones se produce una disminución en la secreción de neurotransmisores.⁸

La utilidad médica de la morfina deriva de su potente efecto analgésico. La codeína también, se utiliza como analgésico suave y fundamentalmente como antitusígeno.⁶

La heroína es un análogo de la morfina, más tóxica y adictiva, y no se conoce ningún uso médico. Su consumo provoca euforia, despreocupación, relajación y bienestar, pudiendo presentarse náuseas y vómitos, sensación de calor y depresión.

La vida media biológica de los OPI oscila entre 3 y 4 horas. En orina pueden detectarse hasta 3 días después de su consumo (con los valores de corte de la tabla 2). La morfina y el glucurónido de morfina son los

metabolitos de los OPI que se determinan en los tests de inmunoensayo cualitativos. Un resultado positivo indica consumo de heroína, codeína y/o morfina.

Metanfetamina (MET)

Las MET son potentes aminas simpaticomiméticas que guardan una estrecha relación química con las anfetaminas, estimulando ambas el SNC. Su uso terapéutico se limita a tratamientos para la obesidad, la narcolepsia y en niños hiperkinéticos.^{9,12}

Las MET aumentan la secreción de catecolaminas (noradrenalina y dopamina). Como consecuencia de esta secreción se produce un incremento del estado de vigilia, disminución del apetito, sensación de mayor energía, aumento de la frecuencia respiratoria, hipertermia y euforia. Los efectos adversos incluyen irritabilidad, temblores, convulsiones, ansiedad, agresividad, paranoia y comportamientos psicóticos. Además, aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial y pueden causar lesiones irreversibles de los vasos sanguíneos cerebrales.

Las MET se administran por vía oral, intranasal, intravenosa o se fuman.

Las MET tienen una vida media de unas 15 horas. La detección en orina de las MET, así como de su metabolito, la anfetamina, puede realizarse hasta 3 días posteriores al consumo (con los valores de corte de la tabla 2).

Metadona (MTD)

La MET o Dolofina se sintetizó, por primera vez, como sustituto de la morfina en Alemania durante la Segunda Guerra Mundial. Se utiliza en el tratamiento de adicciones a OPI porque sus efectos adictivos son menores. Compite por el receptor de la morfina en el SNC, se une en alto grado con las proteínas, se elimina con lentitud y puede administrarse una sola vez al día.

Se administra por vía oral o intravenosa. Una de las principales utilidades de su determinación es el seguimiento del tratamiento de desintoxicaciones, controlando que los pacientes no hayan recaído en el consumo de heroína.⁷

Los efectos fisiológicos que produce la MTD son principalmente, depresión respiratoria, sedación y analgesia. En la sobredosis se observa estupor, hipotensión, constricción papilar y sudoración, que pueden conducir a coma y muerte.

La vida media de la MTD en el organismo oscila entre 15 y 60 horas. Puede detectarse en orina hasta 3 días posteriores a su consumo (con los valores de corte de la tabla 2).

Anfetaminas (AMP)

Las AMP son aminas simpaticomiméticas que ejercen su efecto como consecuencia de su similitud con las aminas adrenérgicas (adrenalina y la noradrenalina) y dopaminérgicas (dopamina). En esta última es donde su efecto es más importante.

Producen estimulación del SNC, disminución del apetito, hipertermia, insomnio y euforia. A nivel periférico, elevan la presión arterial, producen palpitaciones, taquicardias, broncodilatación y estimulación de la respiración.⁶

El consumo habitual de AMP produce irritabilidad, inquietud, alteración del sueño, temblores, midriasis, dermatitis, psicosis (indistinguible de la esquizofrenia).¹

En la clínica tiene utilidad en tratamientos de control de la narcolepsia y en niños hiperkinéticos.⁹

Las AMP pueden administrarse por vía oral, intravenosa o se fuman. Se absorbe fácilmente en la mucosa digestiva y se metaboliza en el hígado.

La vida media de las AMP en el organismo es de 12 horas y el periodo de detección en la orina, es de 1 a 2 días tras su consumo (con los valores de corte de la tabla 2).

Barbituratos (BAR)

Los BAR son fármacos depresores del SNC, utilizados en medicina como sedantes y anticonvulsivantes. Dentro de este grupo se encuentran el fenobarbital, pentobarbital, secobarbital, butalbital, tiopental y amobarbital.

El mecanismo de acción de los BAR es similar al de las benzodiazepinas, uniéndose a un sitio específico en el canal cloruro del receptor ácido gamma aminobutírico (GABA, neurotransmisor que inhibe la conducción en las neuronas dopaminérgicas)

Todos estos fármacos son derivados del ácido barbitúrico y se clasifican según la duración de su acción farmacológica, en BAR de acción ultracorta, corta y larga. Sus efectos pueden ser sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes o anestésicos en función de la dosis administrada y su formulación.⁶

Los efectos tóxicos de estas drogas son desinhibición, pérdida de coordinación muscular, depresión y sedación, similares a los que produce el etanol. En dosis muy altas pueden producir shock, depresión respiratoria, coma o muerte.¹⁰

La vida media de los BAR oscila entre 2 y 40 horas, dependiendo de la duración de su consumo. La detección en orina es función del tiempo de acción del fármaco. Los de acción corta pueden detectarse hasta 4 días posteriores al consumo, mientras que los de acción

larga pueden detectarse hasta 3 semanas después (ambos con los valores de corte de la tabla 2).^{1,6}

Benzodiazepinas (BZO)

Las BZO son fármacos de amplia utilidad clínica, empleados como ansiolíticos, aunque a dosis mayores presentan un perfil de sedación, hipnosis, relajación muscular y actividad anticonvulsivante. Las aplicaciones terapéuticas de las BZO son el tratamiento de la ansiedad, insomnio, inducción a la anestesia, distonía, epilepsia, etc.

Son fármacos depresores del SNC. Su considerable prescripción se debe a su perfil de seguridad con bajo potencial de dependencia física y mínimas reacciones adversas. La más destacable es la depresión respiratoria moderada, en situaciones de intoxicación.

Los principios activos más representativos de este grupo farmacológico son, por un lado, los de acción larga, con vidas medias de eliminación de 15 a 60 horas (diazepam, clorazepato dipotásico, flunitrazepam, etc.) y por otro lado, los de acción corta, con vidas medias de eliminación de 1 a 13 horas (midazolam, alprazolam, lorazepam, lormetazepam, etc.)

Su mecanismo de acción se produce por la unión de las BZO al receptor del GABA estimulando su secreción.¹⁰

La administración puede realizarse de forma intravenosa u oral. La vida media de las BZO en el organismo oscila entre 2 y 40 horas, en función del tiempo de consumo. Pueden detectarse en orina hasta 10 días después de su consumo (con los valores de corte de la tabla 2)

Utilidad clínica de la determinación analítica

Los métodos de cribado son adecuados para la comprobación del consumo y la identificación de drogas de abuso. No son apropiados para la evaluación del grado de abuso ni para el seguimiento (a excepción de la metadona) del tratamiento, al tratarse de informes cualitativos.

Es interesante, también, la determinación de drogas de abuso en el paciente psiquiátrico (esquizofrenia, psicosis, etc.) en el que se sospeche drogodependencia o consumo esporádico, ya que el tratamiento del paciente se deberá adecuar a esta circunstancia.¹¹

Conclusiones

Los periodos de detección de la DA varían dependiendo de la dosis, frecuencia de consumo, valor

de corte del método de determinación y otros factores como el sexo, la edad, la funcionalidad hepática y renal, la vía de administración empleada y el consumo concomitante de otras drogas.

En los métodos de cribado de drogas de abuso un resultado positivo indica la presencia de la droga, o de su metabolito, en la muestra, a una concentración igual o superior al valor de corte establecido para el test. Un resultado negativo indica que no está presente en la orina o lo está a una concentración inferior al valor de corte.

La determinación de drogas de abuso en orina tiene interés ante una sospecha clínica de intoxicación, ya que el resultado cualitativo puede favorecer la orientación diagnóstica y el tratamiento del paciente.

El análisis cualitativo de la DA facilita la elección del tratamiento en el paciente psiquiátrico si se sospecha el consumo concomitante de drogas de abuso.

Carece de relevancia clínica la solicitud de drogas de abuso, cuando se tiene la certeza de su consumo, ya que un resultado cualitativo no tiene utilidad médica.

Bibliografía

- ¹ National Institute on Drug Abuse (NIDA). 1986. Urine Testing for Drugs of Abuse. Research Monograph. P 73.
- ² McBay AJ. 1987. Drug analysis technology-pitfalls and problems of drug testing. *Clinical Chemistry* 1987;33(11):33B-40B.
- ³ D'Ocon Navaza MC, García García-Saavedra MJ, Vicente García JC. Fundamentos y técnicas de Análisis Bioquímico. Principios de Análisis Instrumental. Madrid: Paraninfo; 1999.
- ⁴ Hammett-Stabler CA, Pesce AJ, Cannon DJ. Urine drug cribado in the medical setting. *Clinical Chimica Acta* 2002;315:125-135.
- ⁵ Jones RT. Drug of abuse profile. *Clinical Chemistry* 1987;33(11):72B-81B.
- ⁶ Henry JB. *El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico*. Madrid; Marbán: 2005.
- ⁷ Andrés JM, Díaz, Castelló J, Fabregat P, López P. Drogas de abuso: evaluación de las unidades de conductas adictivas en un Área Sanitaria. *Rev Diagn Biol* 2002;51(2).
- ⁸ Chevlen E. Opioids:A Review. *Current Pain and Headache Reports* 2003,7:15-23.
- ⁹ Anderson-Cockayne. *Química clínica*. Mexico D.F: McGraw-Hill; 1995.
- ¹⁰ Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. Madrid: Masson; 1997.
- ¹¹ Schiller MJ, Shumway M, Batki SL. Utility of routine drug cribado in a psychiatric emergency setting. *Psychiatric Services* 2000;51:474-478.
- ¹² Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1994.