

Antidoping: implicaciones clínicas en el diagnóstico y eficacia de un proceso terapéutico

Dra. Rosario Leticia Alonso Martínez

Introducción

En nuestro quehacer diario nos enfrentamos al difícil problema de la farmacodependencia, entidad multifactorial cuyo objetivo es el logro de la abstinencia, y la comprobación de esta es por medio del Antidoping.

En la última década se refinan los procesos diagnósticos de antidoping, y se instala como el único método diagnóstico que demuestra el éxito o fracaso de un proceso terapéutico.

La recolección de la muestra, metodología química y entrega de resultados competen al laboratorio, pero actualmente existen pruebas *on site* que pueden ser realizadas por personal no experto como cualquier miembro del equipo interdisciplinario o el mismo familiar del farmacodependiente.

De nuestra competencia como clínicos es la interpretación de los resultados y la devolución de estos al paciente y su familia, lo que puede generar confusión, negación o asombro tanto al paciente como al clínico (falsas positivas o negativas). Lo anterior se puede prestar a manejos inadecuados y a trabajar en un clima de desconfianza; por lo anterior debemos de contar con un marco teórico clínico que nos respalde en esta tarea.

Una característica común de los abusadores de droga es la negación, por esta razón los médicos habitualmente no tienen información exacta acerca de los hábitos adictivos del paciente, por lo que no pueden diseñar un tratamiento adecuado.

El tratamiento de los pacientes con abuso de droga se ve beneficiado con la realización de pruebas de detección de drogas. Por lo anterior, el primer objetivo para la detección de drogas será proveer identificación objetiva de quienes consumen droga y cuál es la droga utilizada. Estas pruebas son también importantes después de que las personas fueron

identificadas como consumidores. Las estrategias de tratamiento están íntimamente conectadas a estas pruebas de antidoping para monitorear su recuperación. Resultados negativos apoyan el éxito del tratamiento, mientras que resultados positivos alertan al médico sobre recaída.

Tipo de pruebas

Existen dos tipos de pruebas, *on site* y *out site*

Pruebas on site

Se utilizan en salas de urgencias de hospital general, monitoreo de pacientes psiquiátricos o programas de rehabilitación de consumo de drogas. Para esto se diseñaron los kits de detección de drogas *on site* (2), (4).

Ventajas:

- a) cadena sencilla o simple de custodia
- b) confidencialidad
- c) resultados inmediatos (10 minutos)
- d) se pueden realizar dentro de la organización
- e) económico
- f) no requiere personal experimentado ni instrumentación, ni destrezas especiales
- g) pueden efectuarse frente al paciente o en el sitio de la recolección
- h) detecta varias drogas una sola prueba

Pruebas out site

- a) método más confiable
- b) se puede utilizar como prueba confirmatoria

Ventajas:

- a) Se realizan en un laboratorio, lo que implica una mayor capacidad y habilidad (profesionales capacitados)
- b) Confirmación inmediatamente después de resultados positivos en pruebas *on site*.

Selección del laboratorio

Un laboratorio fijo de nuestra confianza, certificado por la secretaría de salud y con quien se mantenga comunicación estrecha es de gran valor y aumenta la credibilidad de los resultados. Las siguientes son características a considerar para elegir al laboratorio (1), (2): a) certificación actualizada, b) adecuada cadena de custodia, c) identificación de la muestra, d) integridad del espécimen, e) confidencialidad.

Espécimen, recolección de la muestra y su manejo

Responsabilidad (2)

La detección de drogas en orina es útil y confiable si se siguen los procedimientos correctos y adecuados.

El laboratorio debe mantener registros y asegurar la integridad de las muestras y mantenerlas en el laboratorio, así como la exactitud de los resultados.

Muestras aleatorias (al azar)

El procedimiento de trabajar con muestras aleatorias en orina, tiene el objetivo de que el sujeto no puede predecir cuando el espécimen será requerido y tiene más valor cuando las muestras son múltiples y son recolectadas en un mismo período de tiempo, esto incrementa la sensibilidad del programa de detección (2).

En la mayor parte de los casos el uso intermitente de drogas (por ejemplo, no diariamente) puede ser detectado dentro de un rango de aprox. 6 horas a días después de la suspensión del consumo.

Un consumo crónico (regular, o diario o más de una vez al día) aumenta la probabilidad de detectar la droga en orina en un mayor período de tiempo.

Recolección del espécimen

Existen varios factores a tomar en cuenta ya que la validez de la prueba depende de la integridad del espécimen por ejemplo, un contenedor limpio, irrompible, a prueba de derrames y a prueba de adulteración.

Existen muchas maneras de hacer "trampa" o adulterar la muestra:

Adulteración in vivo (3):

Uso de fármacos o líquidos antes de emitir la orina. Los objetivos son, 1) disminuir la concentración de drogas en orina, o que no sean detectadas. Los métodos usados son la dilución, modificadores del Ph urinario, y la ingesta de drogas como la aspirina, metronidazol, vitamina B2, fluconazol, ibuprofeno y probenecid.

Adulteración in vitro (3):

Es la adición de sustancias una vez que la orina ha sido emitida, se usa nitrito de sodio ó potasio, bicarbonato, vinagre, glutaraldehído, oxidantes como cromatos, jabón, cloruro de sodio y otros productos ricos en sales. Sangre, gotas para los ojos, blanqueadores. La detección de la adulteración debe ser una preocupación para los laboratorios y es importante tomar medidas preventivas durante la recolección de las muestras.

Es necesario que la recolección de la muestra sea con un testigo para evitar la adulteración, esto aumenta la credibilidad del programa (2), (3).

La temperatura de la muestra debe ser similar a la temperatura corporal (37° C) si la muestra no fue diluida.

En nuestra práctica diaria lo anterior son "reglamentos" del antidoping que deben ser hablados incluso desde el encuadre inicial o el contrato terapéutico.

Metodología analítica

Los métodos analíticos a elegir por un laboratorio dependen de varios factores: costo, carga de trabajo, tiempo, sensibilidad requerida y confiabilidad. Tabla 1.

Los métodos analíticos usados para la detección de drogas en la mayoría de los laboratorios son:

- a) Inmunoensayo
- b) Cromatografía

Tabla 1. Características del Desempeño de las diferentes pruebas para abuso de droga

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud	Tiempo	Costo dlls.
On Site	Mod-Alta	Moderada	Cualitativo	Minutos	4-25
RIA	Mod-Alta	Moderada	Bajo-Alto	1-4 hrs.	1-5
TLC	Bajo-Alto	Alto	Cualitativa	1-4 hrs.	1-4
GC	Alta	Alto	Alto	Días	5-20
GC/MS	Alta	Alta	Alta	Días	10-100

Tabla de Cone EJ. New Developments biological measures of drug prevalence. In: Harrison LD, Hughes A. eds. The validity of self-reported drug use: improving The accuracy of survey estimates. NIDA Res Monogr Ser 1986; 167:104-126

Confirmación

Un sistema efectivo para detectar abuso de drogas en orina sería aquel que combinara: 1) una técnica sensible, selectiva, tal como EMIT o RIA como proceso de detección inicial (scening) esto para identificar muestras negativas y para seleccionar muestras presuntivas positivas, y 2) una técnica altamente específica como GC/MS para confirmar los resultados positivos, aunque esta última es de alto costo. (2).

Muestras biológicas

Se ha trabajado la detección de drogas en otros fluidos corporales (Tabla 2), siendo la orina el fluido más sensible, confiable y específico, esto debido

a que los niveles de droga son más altos que en otros fluidos corporales (4). Es ideal la primer orina de la mañana, ya que está más concentrada, y cualquier droga o su metabolito es más fácil de detectar. Los programas de detección de drogas pueden demostrar la presencia de ciertas drogas o sus metabolitos en orina, por sí solos no determinan la dosis utilizada, tiempo anterior de administración o los efectos de la droga en el sujeto, pero si indican uso de droga. Así, el objetivo y trabajo del laboratorio es solamente demostrar su presencia o ausencia y será el clínico responsable del caso quien realice la interpretación adecuada, basada en el interrogatorio al paciente y su familia, historia clínica, examen físico etcétera.

Tabla 2 Comparación de los diferentes fluidos para detección de droga				
Espécimen	Tiempo de detección	Ventajas	Desventajas	Uso Primario
Orina	2-4 días	Alta tecnología, Métodos On Site	Solo detección reciente	Detección de uso reciente de drogas
Saliva	12-24 hrs.	Fácil obtención	Detección muy reciente, fácil contaminación, influencia de PH	Asociación del resultado positivo a deterioro en desempeño y conducta
Sudor	1-4 semanas	Medición de droga acumulada	Alta contaminación	Detecta uso reciente
Cabello	Meses	Medición de uso crónico	Alta contaminación	Detección en pasado reciente (1-6 meses)

Tabla de Cone EJ. NIDA Res Monogr 1986; 167:104-126

Interpretación de resultados en urianálisis

Ante el resultado de una prueba, varias preguntas deben realizarse. Si el resultado es positivo, esto puede significar que:

- a) ¿El uso de la droga es crónico?
- b) ¿El uso de la droga es intermitente?
- c) ¿El sujeto es dependiente a la droga?
- d) ¿El sujeto está tomando droga bajo prescripción médica?
- e) ¿El sujeto estaba bajo los influjos de la droga al momento de la recolección de la muestra?

Por otro lado si el resultado es negativo esto puede significar que:

- a) ¿El sujeto nunca ha usado droga?

- b) ¿El sujeto usa la droga intermitentemente y no ha tenido consumo reciente?
- c) ¿El sujeto sabía de la prueba y paró todo consumo por tiempo suficiente antes de la prueba?
- d) ¿El sujeto adulteró la orina?
- e) ¿El sujeto no usa cantidades suficientes de droga como para ser detectados?
- f) ¿El punto de corte de la prueba era alto?
- g) ¿La prueba no era muy sensible?

Factores de la droga que determinan los resultados

1. Dosis: entre mayor sea la dosis usada, hay más probabilidad de que se detecte en orina

2. Frecuencia de uso: ante mayor frecuencia de uso existe mayor probabilidad de que se detecte

Los distintos tipos de drogas se eliminan del organismo en varios intervalos de tiempo dependiendo de la droga, la dosis y la frecuencia de uso.

Monitoreo prolongado

Es de particular importancia aclarar al paciente desde el encuadre terapéutico que estos monitoreos son parte del seguimiento y control terapéutico y que son medidas generales al total de pacientes en tratamiento, además de que la solicitud de antidoping puede o no estar asociada a alguna sospecha en especial de recaída, más bien son exámenes de rutina. El objetivo de coleccionar muestras continuas en un periodo de tiempo es estimar abstinencia continua de droga.

Factores a ser considerados en la interpretación de la concentración de drogas

La interpretación de la concentración de droga en fluidos corporales, en función de estimar el tiempo de administración de esta, requiere conocer acerca de: a) la disposición cinética de la droga, b) conocimiento de la dosis y c) ruta de administración y el patrón o frecuencia de uso.

Cuando la detección de la droga es la meta, las siguientes preguntas deben ser hechas: ¿Cuánto tiempo permanece la droga en sangre, o sea cuál es su vida media?, ¿Qué tan rápido y cómo se biotransforma la droga?, ¿Debe uno medir la droga por sí misma o sus metabolitos?, ¿Cuál es el mejor fluido corporal?, ¿Cuál es la ruta principal de excreción?

En usuarios I.V. o fumadores de drogas la absorción es instantánea y la distribución en el torrente sanguíneo, así como su excreción de la droga o su metabolito es muy rápida, así que puede ser detectada inmediatamente después de su consumo, pero no después. Pacientes que inhalan o esnifan la droga la absorción es más lenta y su excreción puede no ser detectada inmediatamente después de su uso, pero sí después; lo mismo ocurre con la vía oral que, incluso, es mucha más lenta. (4).

Drogas específicas

Cannabis

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

Cocaína

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

Anfetaminas y Metanfetaminas

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

Opiáceos

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

Feciclidina (PCP)

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

Acido Lisérgico (LSD)

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

Benzodicepinas

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

Se detecta hasta 30 días posteriores a la suspensión del consumo.

Conclusiones

Los análisis de doping son exactos siempre y cuando se cumplan con rigurosidad las condiciones establecidas para estos análisis: que van desde seguridad de no adulteración de la muestra hasta, a) amparo de las muestras con una cadena de custodia impermeable, b) cumplimiento estricto de los procedimientos técnicos establecidos, c) realizar pruebas confirmatorias en resultados positivos, d) cumplimiento del procedimiento de control de calidad.

Lo más importante a considerar es que evalúan y miden el avance en el proceso terapéutico, deben ser frecuentes y al azar, por lo que el clínico debe estar familiarizado con estos métodos y su interpretación, el paciente debe también familiarizarse con estos, y reconocerlos como una parte del programa integral de tratamiento.

Bibliografía

- 1) United States Department of Health and Human Services, division of Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- 2) Richard L. Hawks, Ph. D, C. Nora Chiang, Ph. D. National Institute Drug Abuse. Research monograph series. Division of preclinical research national institute on drug abuse. 1987: 1- 111
- 3) Doping. Apuntes sobre el Doping. Báez- Guerrero Hernán S .Laboratorio de Análisis Antidoping. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.
- 4) Substance abuse: A comprehensive textbook. Third edition. Joyce H. Lowinson, Pedro Ruíz, Roberts D. Millman, John G. Langrod