

Detección de falsos positivos a metabolitos anfetamínicos en individuos consumidores habituales de refrescos de cola light: A propósito de un caso

C. Surribas¹

Resumen

Antecedentes: Algunos pacientes, con diagnóstico de Trastorno por Abuso/Dependencia a sustancias Estimulantes, en un curso evolutivo de abstinencia positivizan los uroanálisis practicados a derivados anfetamínicos. Descartada la recaída clínica, el análisis de los productos alimentarios de consumo habitual por aquellos y las divergencias entre los laboratorios en cuanto a los valores de discriminación y técnicas de screening, ponen en evidencia la detección de falsos positivos.

Método: Se describe el caso de un paciente de 36 años con importantes antecedentes orgánicos neurológicos (tetraplégia post-traumática y episodios atípicos de tipo comicial) y endocrinológicos (diabetes insulino dependiente), que inicia consultas en el Servicio de Psiquiatría y Medicina Psicosomática de nuestro Instituto en enero de 1999 por un Trastorno por Abuso de Cocaína. En el proceso de deshabitación, confirmándose abstinencia por la práctica correcta y pautada de uroanálisis, se positivizan éstos a los derivados metabólicos de anfetaminas. Se plantearon tres hipótesis de trabajo: 1) que el paciente consumiera a pesar de su insistente negativa, 2) una reacción artefactuada del resultado del laboratorio, y 3) la inclusión de algún nutriente en la dieta habitual del sujeto que sobrepasara los valores de discriminación.

Resultados: Las muestras de orina se obtuvieron con todos los controles y medidas de seguridad adecuadas. Ante valores discriminativos de 0,30 mg/ml a anfetaminas los uroanálisis se positivizaron, siendo lo contrario ante valores de discriminación de 1000 ngr/ml (ambos resultados emitidos por distintos laboratorios evaluadores). Se analizaron muestras de alimentos enlatados que consumiera habitualmente el sujeto. La investigación de anfetaminas marcó un resultado POSITIVO > 150 microgramos/ml en un refresco de cola light. Ante esta situación se retestó una nueva muestra de orina tomando el paciente el mencionado producto. Los resultados fueron los siguientes: Uri-Anfetaminas POSITIVO utilizando el método de despistaje por enzimoimmunoanálisis. Uri-Anfetaminas NEGATIVO utilizando el método de confirmación por Espectrofotometría de Masas.

Discusión: En algunos estudios se refiere la presencia de falsos positivos en la detección de sustancias tóxicoadictivas. En general, estos resultados dependen de los métodos analíticos uti-

¹ Unidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría y Medicina Psicosomática. Instituto Universitario Dexeus. Barcelona.

lizados. En la práctica clínica el facultativo ha de conocer la existencia de diferentes metodologías para la detección de metabolitos de sustancias psicoactivas ilegales; y que éstas distintas técnicas tienen diferentes sensibilidades y capacidades para los objetivos de su uso. La repercusión para la persona afectada de los resultados analíticos puede trascender -más allá de artefactuar su evolución clínica- a sus áreas vitales de relación (pareja, familia...), profesionales (uroanálisis en la selección de personal en algunas empresas, dopaje deportivo...), e incluso en el ámbito jurídico-legal (actuaciones forenses). Por todo ello en situaciones clínicas como la que se aporta son necesarias -por parte del médico- las consultas directas con el laboratorio con el que se trabaja, valorando conjuntamente qué tipo de detección, qué tipo de seguimiento y qué muestras deben remitirse.

Palabras clave: Falsos positivos. Refrescos de cola light. Anfetaminas. Uroanálisis. Bromatología.

Summary

Antecedents: Some patients, with diagnosis of upheaval by abuse/dependency to stimulating substances, in an evolutionary course of abstinence prove positive the practiced uroanalysis to amphetamine derivates. Discarded the clinical relapse, the analysis of nourishing products of habitual consumption by those and the divergences between the laboratoires as far as the values of discrimination and techniques of screening put in evidence the detection of false positives.

Method: We described to the case of a patient of 36 years with important neurological organic antecedents (tetraplegia post-traumatic and atypical episodes of comicial type) and endocrinological (insulin dependent diabetes), that initiate consultations in the Service of Psychiatry and Psychosomatic Medicine of our institute in January of 1999 by complication by cocaine abuse. In the disaccustoming process, confirming itself abstinence by the correct and slow practice from uroanalysis, these was positive to the metabolic amphetamine derivates. Three hypotheses of work considered: 1) that the patient consumed in spite of his insistent refusal, 2) a contrivance reaction of the result of the laboratory, and 3) the inclusion of some nutrient in the habitual diet of the sujet that exceeded the values of discrimination.

Results: The urine samples obtained with all the controls and suitable safety measures. Before discriminate values of 0.30 mg/ml to amphetamines, the uroanalysis were positive, being the opposite before values of discrimination of 1000 ngr/ml (both results emitted by different evaluatings laboratoires). Tinned food samples that the sujet consumed habitually were analyzed. The amphetamine investigation marked to a POSITIVE result > 150 mg/ml in a cola refreshment light. Before this situation retested a new sample of urine taking itself the patient the mentioned product. The results were the following ones: Uri-amphetamine POSITIVE using the method of mislead by enzymoinmunoanalysis. Negative Uri-amphetamines using the method of confirmation by spectrophotometry of masses.

Discussion: In some studies the presence of false positives in the detection of toxicoadictive substances talks about. In general these results depend on the used analytical methods. In clinical experience the facultative one has to know the existence different methodologies for the detection from metabolites of illegal psychoadictives substances; and that these different techniques have different sensitivities and capacities for the objectives from their use. The repercussion for the affected person of the analytical results can extend -beyond contrivance its clinical evolution- to its vital areas of relation (couple, family...), professionals (uroanalysis in the selection of personnel in some companies, dopping sport...), and even in the legal scope (forensic performances). By all it, in clinical situations like which it is contributed are necessary -on the part of the doctor- the direct consultations with the laboratory with which one works, valuing jointly that type of detection, that type of pursuit and that samples must be sent.

Key words: False positives. Refreshments of cola light. Amphetamines. Uroanalysis. Dietetics.

INTRODUCCIÓN

Se han descrito grupos de pacientes de riesgo en el abuso de sustancias psicoactivas estimulantes cuyo perfil incluye factores evolutivos -adolescencia (Gold y Dackins, 1986)-, hipersensibilidad a la pérdida (Spitz y Rosecan, 1990), dificultades para *negociar* los estados de desarrollo -dejar el hogar, matrimonio, tener hijos (Nunes, 1985)- o determinados niveles y situaciones profesionales de prestigio social (Rudler, 1995) -actores, modelos, políticos y empresarios, de ambos sexos (Vanichseni, 1996), así como profesionales liberales sometidos a contingencias de competitividad-

En la década de los años sesenta el farmacólogo de la Universidad de California Gary Henderson acuñó el nombre de *drogas de diseño o de síntesis* para un grupo de sustancias estimulantes del Sistema Nervioso Central creadas de la modificación de la estructura química de productos naturales o de sustancias utilizadas como fármacos. En general, su presentación era en forma de *pastillas* y fácilmente sintetizables por métodos químicos sencillos. Las feniletilaminas (de estructura anfetamínica con asociación de un anillo bencénico y grupo amino) y de ellas la 3, 4-metilendioximetanfetamina -MDMA-, eran las más conocidas. Su nombre en ambientes de consumo norteamericanos respondía a "*Adam*", en argot MDMA pronunciado con rapidez suena de una manera parecida. En Inglaterra se la identificó como "*E*" o "*XTC*" siendo el referente nominal un conjunto musical del comienzo de los años 80 que producía música en un estado de conciencia modificado. En español era conocida vulgarmente como "*Éxtasis*".

Una breve revisión médico-histórica de la relación del ser humano y las sustancias estimulantes permite identificar cómo éstas han pasado de un consumo restringido -incluso con indicaciones médicas-, a formar parte esencial de los espacios lúdicos en ámbitos determinados y/o profesionales. El uso actual de la dextroanfetamina en el tratamiento de los niños hiperactivos; la entrada de la MDMA en el terreno de las *warehouse parties*, fiestas de moda en varias ciudades norteamericanas en los años 80 realizadas en almacenes abandonados, donde se iniciaba la

experimentación musical (Bagozzi, 1996); y su consumo frecuentado a finales de 1984 -cuando todavía era una sustancia legal- por los *young urban professional people (yuppies)*, aún siendo prioritario el de cocaína, son ejemplos de ello.

El caso que se aporta aúna muchos de los conceptos expuestos, añadiendo uno nuevo: los hábitos alimentarios como elementos determinantes en algunos falsos positivos a metabolitos de sustancias estimulantes. Por lo que el conocimiento por parte del médico de la existencia de diferentes metodologías en los análisis clínicos para la detección de sustancias toxicoadictivas, y que estas distintas técnicas pueden tener distintas sensibilidades y capacidades en relación con la detección de distintas sustancias (Morihsa, Rosse y Deborah Cross, 1996), puede ser crucial no solamente para la evolución clínica del sujeto afecto, sino en su repercusión en el resto de sus áreas vitales.

MÉTODO

Observación clínica.

Varón de 36 años, casado, padre de un hijo de 2 a., abogado, que fue remitido en enero de 1999 a la Unidad de Conductas Adictivas por el Servicio de Neurología para valoración de su cuadro de Abuso de cocaína.

En sus antecedentes clínicos orgánicos destacaba una tetraplegia residual consecuencia de un accidente de tráfico a los 20 a., diabético insulino dependiente y afecto de crisis comiciales controladas con 1200 mg de Valproato Sódico por día.

No presentaba antecedentes psiquiátricos, aunque en su psicobiografía se identificaban episodios de abuso de sustancias psicoactivas tipo alcohol, cocaína, anfetaminas, ácidos y derivados cannabinoides. El patrón de consumo era primordialmente de fin de semana, iniciándose a los 19 a. en un contexto lúdico y grupal donde no incluía a su, entonces y actual, pareja -con quien convive desde los 18 a-. Nunca había utilizado la vía parenteral y sí practicado con éxito estrategias de ocultación de los mencionados consumos.

En el transcurso de la primera entrevista, el

paciente se mostró ambivalente en la admisión de su patrón de consumo como entidad clínica pero no rechazó un programa psicoterapéutico de deshabitación, en el que se incluían uroanálisis para descartar la presencia de metabolitos de sustancias psicoactivas. La exploración psicopatológica inicial, en el momento de ser practicada, descartaba sintomatología de abstinencia o de intoxicación; inestabilidad afectiva, irritabilidad, impulsividad e invasión de la conducta consumidora más allá de las áreas lúdicas para adentrarse incluso en sus espacios profesionales se fueron detallando a lo largo de la misma. Se desaconsejó la utilización de fármacos antidepressivos de apoyo por sus antecedentes comiciales activos.

Uroanálisis

Se pautó un control ambulatorio de presencia de metabolitos de cocaína, anfetaminas y derivados cannabinoides en orina. La obtención de las muestras se realizó ante auxiliares clínicos para evitar la manipulación de las mismas por el paciente. Su frecuencia, en atención al tiempo de vida media de las sustancias en el organismo, se determinó en tres uroanálisis a la semana con márgenes de 48 horas (tríadas semanales: lunes - miércoles - viernes).

Entre la realización del primer uroanálisis (Laboratorio A) y la aparición de sus resultados se realizó un visita clínica de control refiriendo el paciente abstinencia, que confirmaba su esposa al describir la no presencia de cuadros conductuales asociados al patrón de consumo admitido por aquél. Pero los primeros resultados aportaron negatividad al consumo de cocaína y cannabinoides, y positividad a la toma de anfetaminas. Positivos que se irían repitiendo en adelante.

Ante esta situación se suceden dos acontecimientos: el paciente -por su cuenta reclama un test de confirmación al Director Médico del Laboratorio A (que confirma el positivo) y su esposa le advierte de la interposición de una demanda de separación matrimonial.

La insistencia en consulta de su abstinencia, y la ausencia de clínica afín a los consumos, junto con una aparente regularidad en su vida cotidiana, aconsejó realizar la siguiente tríada de uroanálisis en otro centro (Laboratorio B). Los

resultados de éste fueron negativos a la presencia de cualquier metabolito de las sustancias estudio. Para confirmar la contrariedad de los datos obtenidos, dos fracciones de una misma muestra de orina fueron aportadas a los dos laboratorios quienes ratificaron sus anteriores informes. De lo que se desprendía que para el Laboratorio A, el paciente permanecía en un estado de consumo activo de derivados anfetamínicos (con todas las repercusiones clínicas y personales a que ello le exponía), y para el Laboratorio B, estaba abstinente (con lo que su evolución clínica se podía evaluar de buena).

Análisis bromatológicos

Un tercer punto de referencia consultado (Laboratorio C) revisó la historia clínica y los antecedentes analíticos, indicando análisis bromatológicos de los alimentos, primordialmente enlatados -por su contenido en sustancias colorantes, edulcorantes y conservantes poco conocidas- que el paciente tomaba con regularidad.

En los alimentos estudio que se propusieron se contemplaban chocolate especial para pacientes diabéticos (asociado a leche desnatada con fructosa), refrescos de cola light (en continente de lata), refrescos de extractos cítricos light (en continente de lata), cerveza sin alcohol (en continente de vidrio), y aceitunas (en continente de lata).

RESULTADOS:

La investigación bromatológica del Laboratorio C describió una presencia mayor a 150 microgramos/ml de derivados anfetamínicos en la muestra de cola light, siendo negativa en el resto de alimentos. Se indicó al paciente que cesara el consumo del mencionado producto. Los uroanálisis practicados a continuación por el Laboratorio C se negativizaron. Positivizándose de nuevo al indicar al paciente que lo retomara.

En los informes emitidos por el Laboratorio C se detalló: 1) la investigación de anfetaminas con reacción positiva (>150 microgramos/ml) en las muestras de orina recibidas del paciente durante la toma de éste de un refresco de cola light; 2) la

investigación de anfetaminas con reacción positiva (>150 microgramos/ml) del mencionado producto de cola light. El método utilizado fue Despijaje por Enzimoanálisis.

Ante estas evidencias analíticas, se optó por la realización de un test de confirmación de la orina del paciente durante la toma del mencionado refresco por el Método de Espectrofotometría de Masas (Laboratorio D), siendo el resultado: Uri-anfetaminas negativo. Por tanto, la impresión diagnóstica final del uroanálisis realizado al paciente fue negativo a la presencia de metabolitos de anfetaminas.

DISCUSIÓN

El caso expuesto presenta elementos primordiales que hacen básica la transparencia de la actuación clínica: 1) la divergencia de los resultados de los dos laboratorios consultados inicialmente, y 2) la precariedad de recursos terapéuticos dados los antecedentes patológicos orgánicos del paciente (lo que da un valor añadido a los uroanálisis en el tratamiento de prevención de recaídas). De no resolver la ambigüedad planteada ante los resultados analíticos, las consecuencias podrían haber derivado hacia el descrédito del paciente hacia un método clínico de control (entrando en un potencial debate de veracidad ante resultados posteriores que no le beneficiaran); o hacia respuestas del entorno cercano al afectado ante unos consumos de sustancias psicoactivas que en realidad no se habían producido (su esposa inició trámites de separación matrimonial).

El primer punto llamativo entre las evaluaciones analíticas del Laboratorio A y el Laboratorio B son los resultados ante los distintos valores discriminativos. Siendo el umbral de positivización menor -1000 ngr/ml- en éste, y 0,30 mg/ml en aquel, el Laboratorio A aportó resultados de consumo activo de anfetaminas, siendo lo contrario por parte de el Laboratorio B. A pesar de la realización de unas pruebas de confirmación por parte del primero, era evidente que la metodología utilizada era distinta y que uno de los dos utilizaba técnicas de valor identificativo no válidas en este caso.

Algunos autores -Buchanan y Brown (1986)- han recomendado métodos para la identificación de derivados anfetamínicos con anillo sustituido. Además, se ha propuesto disponer al menos dos de ellos distintos y complementarios (Noggle, 1989).

El Laboratorio C aportó una primera evaluación uri-anfetaminas por el Método de Enzimoanálisis, y una prueba de confirmación por el Método de Espectrofotometría de Masas (en colaboración especializada con el Laboratorio D).

Se sugirió realizar estudios bromatológicos para descartar la presencia de derivados anfetamínicos en alimentos de uso habitual por parte del paciente. Por el Método de Enzimoanálisis se positivizó la muestra de un refresco de cola light. Por el mismo Método se analizó la orina del sujeto sin la toma del producto, negatizándose la muestra.

Se refiere que con el Método de Espectrofotometría de Masas se consigue la identificación de precursores, intermediarios y derivados formados en la síntesis de productos derivados anfetamínicos (Morselli y col, 1994; Clark y Noggle, 1994). El Laboratorio D al analizar por este Método la muestra de orina del paciente tomando el refresco de cola light, aunque no muestras directas del producto, resolvió la negatividad de la misma.

La impresión diagnóstica final de la evolución del paciente fue de abstinencia a toda sustancia toxicoadictiva estudiada. Se expuso el caso a la Dirección Científica de la firma comercial poseedora del producto estudio quien constató no tener antecedentes de positivización a anfetaminas en éste.

En resumen, los uroanálisis en referencia a las anfetaminas han de resistir diferentes métodos de confirmación (Grijalba, 1999). El clínico ha de tener conocimiento de la existencia de distintos métodos analíticos y de sus distintas sensibilidades. Se considera oportuno remitir la presente información clínica ante la eventual aparición de nuevos casos -dada la difusión de los refrescos de cola-, y en beneficio de las distintas situaciones personales (médicas, profesionales, deportivas o legales) en que un sujeto puede ser motivo de estudio de sus posibles hábitos tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Bagozzi F.:** Generazione in ecstasy. Torino. Edizioni Grupo Abele, 1996.
2. **Buchanan JF, Brown CR.:** Designer drugs, a problem in clinical toxicology. *Medical Toxicology*, 3: 1-17, 1986.
3. **Clark RF, Noggle FT.:** GC-MS analysis of products, intermediates and by-products in the synthesis of MDA from isosafrole. *Microgram*, 27, 1994.
4. **Gold MS, Dackis CA.:** Role of the laboratory in the evaluation of suspected drug abuse. *J Clin Psychiatry* 47 (N° 1, Suppl): 17-23, 1986.
5. **Grijalba A, Urdaci M, Rivero A, Logroño J, G^a San Martín MD, G^a Merlo S.:** Comparación de dos métodos para escrutinio de drogas de abuso: *Química Clínica*, 18 (2), 1999.
6. **Mirihisa JN, Rosse RB, Cross CD.:** Análisis clínicos y otras pruebas diagnósticas en psiquiatría. En Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA: *Tratado de Psiquiatría*. 2ª edición. Ancora s.a. Barcelona, 1996.
7. **Morselli O, Bovolenta A et al.:** Designer drugs in the illicit Italian market. Situation and news analytical problems. *Microgram*, 27: 28-32, 1994.
8. **Noggle FT, et al.:** Liquid chromatographic and mass spectral analysis of 1-(3,4 methylenedioxyphenyl)-(-)-3-butanamines, homologues of MDA. *J Chromatographic Sci*, 27: 240-243, 1989.
9. **Nunes, EV.:** Treatment for cocaine abuse; a case series and review of the literature. Paper presented at the Taylor Manor Symposium. Ellicott City, MD, Sep 28, 1985.
10. **Rudler M.:** Ecstasy. A drug in expansion with multiple risk. The 13th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. Adelaide, 13-18 august, 1995.
11. **Spitz HI, Rosecan JS.:** Cocaine Abuse. *New Directions in Treatment and Reserch*. Brunner/Mazel, INC. NY, 1987.
12. **Vanichseni S.:** The epidemiology and social context of amphetamines, MDMA and other psychostimulant use. WHO Meeting on Amphetamines, MDMA and other Psychostimulants. Geneva, 1996.