



## **IMPORTANCIA DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL ANÁLISIS DE DROGAS DE ABUSO.**

*Comisión de Monitorización de Fármacos y Toxicología Clínica de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular.*

### **INTRODUCCIÓN**

El término “drogas de abuso” hace referencia a un grupo de sustancias o familia de sustancias que se utilizan al margen de las indicaciones o dosis reconocidas (o directamente ilegales), y cuyo consumo conlleva cuadros clínicos físicos y conductuales caracterizados por tolerancia y dependencia.

El uso (y abuso) de estas sustancias es el resultado de complejas interacciones genéticas y ambientales. El diagnóstico de consumo e intoxicación, y el seguimiento del tratamiento correspondiente pueden hacerse a través de la determinación analítica de estas sustancias o sus metabolitos en muestras biológicas.

Estas sustancias poseen una masa molecular mediana, se hallan en concentraciones relativamente pequeñas y su presencia en el organismo no es fisiológica. Los principales problemas analíticos relacionados con las sustancias de abuso o sus metabolitos son la especificidad analítica y la detectabilidad. Los procedimientos analíticos que se emplean para su detección se basan esencialmente en el inmunoanálisis o la cromatografía.

### **CONOCIMIENTO ACTUAL DE LOS CLÍNICOS**

Es bien sabido por el profesional de laboratorio, que en ocasiones, tanto el motivo de la solicitud de la determinación de sustancias de abuso en orina por inmunoanálisis, como la interpretación de los resultados obtenidos por los clínicos, puede ser incorrecta, debido a las limitaciones que presentan dichos procedimientos; de ello quedó constancia en una encuesta realizada por la Comisión de Monitorización de Fármacos y Toxicología Clínica de la SEQC a los Servicios de Urgencias de algunos hospitales de España durante el año 2011.

En el presente tema se detallan los aspectos más importantes a tener en cuenta relacionados con las sustancias de abuso, y se resalta la importancia del profesional de laboratorio clínico; el cual debe mantener una actitud activa para informar a los clínicos sobre las prestaciones analíticas de los métodos utilizados, así como aportar información clara y concisa de las limitaciones

y aspectos determinantes de este tipo de determinaciones para facilitar al solicitante su labor interpretativa, a través de la redacción de los informes de laboratorio.

## INDICACIONES

Los escenarios clínicos donde se requieren estas determinaciones son muy variados. En los servicios de urgencias médicas se presentarán los casos de sobredosis o de intoxicación: son cuadros clínicos muy poco específicos, que requieren intervenciones médicas orientadas sobre todo a mantener las constantes vitales del paciente y, atendiendo al cuadro clínico y a los resultados de las exploraciones del laboratorio, a la administración de antídotos cuando los haya.

En una situación de urgencia médica la rapidez en proporcionar el resultado a los facultativos clínicos que estén diagnosticando y tratando a los pacientes obliga a escoger procedimientos analíticos como los inmunoanálisis que prioricen la rapidez sobre otras características (como la especificidad analítica o la exactitud y precisión que presentan los procedimientos cromatográficos para la cuantificación de la concentración de dichas sustancias).

Otras situaciones son el cribado diagnóstico de consumo en ambientes laborales donde legalmente se requiere la abstinencia, o en el seguimiento del tratamiento de la adicción. La automatización de los inmunoanálisis es una buena solución para atender a la carga de trabajo que acostumbra a representar esta actividad. El resultado esperado es simplemente conocer la presencia o ausencia de sustancia o metabolitos que indiquen el consumo de la sustancia. Para atender a esta necesidad de interpretación del resultado se requiere establecer valores discriminantes que identifiquen claramente consumos recientes.

Las implicaciones legales que pudieran tener estos resultados recomiendan la verificación de los mismos mediante procedimientos analíticos metrológicamente superiores, por ejemplo, más específicos y exactos, como los cromatográficos. Sin embargo, son más laboriosos, y requieren más habilidad técnica y plataformas analíticas más complejas y costosas.

## SISTEMAS DE MEDIDA

### Cribado de sustancias de abuso

Los métodos de cribado de sustancias de abuso en orina constituyen el primer paso en la detección de dichas sustancias o sus metabolitos. Son diseñados para ser sensibles, rápidos y económicos, permitiendo procesar grandes volúmenes de muestras a bajo coste relativo. Su objetivo principal es detectar muestras con resultado negativo. Los resultados positivos, por lo tanto, son sólo resultados preliminares que requieren de un análisis posterior mediante otra metodología para su confirmación (generalmente con mayor coste y mayor tiempo de respuesta). Por lo tanto, estas técnicas precisan una alta sensibilidad analítica que minimice los resultados falsos negativos, aunque sea en detrimento de la especificidad (por aumento de resultados falsos positivos), lo que se traduce en general, en una baja eficacia diagnóstica. Esto motiva que un resultado positivo tenga que confirmarse por otro método para asegurar que el resultado no sea un falso positivo.

Además, mientras que en el ámbito de la medicina laboral y forense el procedimiento de cribado y confirmación se realiza de forma sistemática, en el ámbito clínico no es así y ello alimenta la controversia existente sobre la interpretación de resultados. Por ello se puede incurrir a interpretar erróneamente, que los resultados obtenidos por métodos de cribado se pueden considerar definitivos y, por tanto, diagnósticos (alejándose así de su objetivo principal de detección de muestras negativas); hay que asumir las propias limitaciones de la información que deriva de este tipo de resultados, interpretando con precaución los resultados que se obtienen.

Desde el punto de vista analítico, para realizar el cribado, mayoritariamente se utilizan métodos basados en los inmunoanálisis. Estos métodos están fundamentados en reacciones competitivas antígeno-antígeno marcado/anticuerpo; son técnicas fácilmente automatizables, rápidas, semicuantitativas y relativamente económicas.

Dependiendo de la naturaleza del marcador y del mecanismo de reacción que se usa para medir la cantidad de trazador enlazado se pueden encontrar diferentes técnicas de inmunoanálisis:

- RadiolInmunoAssay (RIA)
- Enzyme Multiplred InmunoAssay (EMIT)
- Fluorencence Polaritation InmunoAssay (FPIA)
- Cloned Enzyme Donor InmunoAssay (CEDIA)
- Kinetic Interaction of Microparticles in Solution (KIMS)
- Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

Existen además sistemas inmunocromatográficos, enzimoimmunoanálisis competitivos secuenciales en fase sólida o inmunoanálisis de flujo lateral enfocados al uso de sistemas de cribado a la cabecera del paciente (*point of care testing-POCT*) que permiten que se realice el análisis en el propio lugar de recogida. Los inconvenientes que presentan estos sistemas son el elevado coste relativo de los dispositivos y los derivados de la realización del análisis, ya que se realiza fuera del laboratorio y hacen que estos sistemas no lleguen a ser totalmente incorporados en la práctica.

Otro aspecto a tener en cuenta, mencionado anteriormente, es la baja especificidad que este tipo de análisis presenta debido a la alta sensibilidad requerida. Es muy frecuente la aparición de falsos positivos debido a las reacciones cruzadas que producen compuestos de estructura similar, en la *Tabla 1* se muestran algunos ejemplos.

Sin embargo, la creciente demanda de este tipo de análisis, la necesidad de resultados rápidos en el servicio de urgencias o la mejora en este tipo de técnicas hacen que a menudo se olvide el objetivo del inmunoanálisis.

Sustancia de abuso	Sustancia detectada	Falsos positivos	Comentarios
Anfetamina	Anfetamina	Efedrina y Pseudoefedrina (Preparados antigripales)	No detecta metanfetaminas: MDMA (éxtasis)
Barbitúricos	Barbitúricos	AINEs	-
Benzodiazepinas	Oxacepam (metabolito)	AINEs, Clorpromazina	No detecta Alprozolam, Lorazepam, Triazolam, Midazolam
Cocaína	Benzoilecgonina	-	Muy Sensible y Específico
Cannabis	Tetrahydro cannabinol (THC)	AINEs (Ketoprofeno, Tolmetina, Naproxeno, Ibuprofeno, Acido Acetilsalicílico)	-
Opiáceos	Morfina (metabolito)	Codeína, Dihidrocodeína, Tebaína, Hidrocodona, Dihidromorfina, Meperidina, Rifampicina	No detecta opiáceos sintéticos (Fentanilo, Meperidina)

**Tabla 1.** Ejemplos de posibles reacciones cruzadas en los procedimientos empleados para la determinación de sustancias de abuso en orina basados en inmunoanálisis. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; MDMA: 3,4-metilendioxi-metanfetamina.

### Confirmación de sustancias de abuso

El análisis de sustancias de abuso en el laboratorio clínico mediante la cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas como detector tiene como objetivo principal la confirmación de los resultados positivos obtenidos mediante inmunoanálisis (detección de verdaderos positivos). Es el método de confirmación de sustancias de abuso más utilizado y aceptado, y su principal ventaja es la alta especificidad analítica que posee (además de una alta sensibilidad).

La cromatografía de gases acoplada al espectrómetro de masas puede realizar la identificación exacta y la cuantificación de las sustancias de abuso o sus metabolitos. Además puede emplear para ello diferentes fluidos biológicos: orina, sangre, saliva o cabello.

Sin embargo este método es laborioso debido al pretratamiento que requieren las muestras, lo que se traduce en un aumento en el tiempo de respuesta respecto a los inmunoanálisis. Además son equipos que poseen un coste elevado, y cuya metodología requiere una formación especializada del profesional de laboratorio para el manejo del equipo y correcta obtención e interpretación de los resultados.

Así, los resultados positivos preliminares o presuntivos obtenidos mediante inmunoanálisis son confirmados mediante esta metodología (aunque en algunas ocasiones también se puede requerir la confirmación de un resultado negativo). La cromatografía de gases acoplada al espectrómetro de masas posee una alta especificidad analítica que minimiza los resultados falsos positivos, lo que se traduce en una alta eficacia diagnóstica.

### INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS. FACTORES A TENER EN CUENTA.

Un resultado POSITIVO indica que se detecta la droga y/o sus metabolitos por encima de una

concentración conocida, y un resultado NEGATIVO indica que la cantidad de sustancia o de sus metabolitos presentes en el material de muestra enviado se encuentra por debajo de una concentración conocida. Por lo tanto, un resultado POSITIVO o NEGATIVO no nos permite asegurar que una persona ha estado en contacto o no con una droga; dado que hay muchas variantes y limitaciones, se han de considerar los siguientes factores:

## FACTORES PREANALÍTICOS

Existe una serie de factores de variabilidad dependiente, como son la sustancia de abuso consumida, su formulación, la dosis, la ruta de administración, la frecuencia de consumo, el tipo de metabolización, la variabilidad genética, el tipo de análisis que se realice, etc. En algunos casos se detectará la sustancia de abuso inalterada y en otros casos, al desaparecer rápidamente la misma, habrá que buscar los metabolitos.

Por lo tanto, se debe tener presente que el intervalo de tiempo de detección de estas sustancias es limitado, y que una búsqueda de las mismas fuera de sus límites tendrá como resultado un falso negativo.

### Material de muestra

El material de muestra utilizado depende del solicitante y del tipo de análisis. Por razones de comodidad de uso el más utilizado es la orina, aunque está aumentando el uso de otras matrices. Cada una de ellas posee una serie de ventajas e inconvenientes, que se muestran en la tabla adjunta (*Tabla 2*).

Material	Ventajas	Inconvenientes	Método de análisis
Sangre	Relación consumo-efecto	Método invasivo, volumen limitado, tiempo de detección corto para algunas sustancias, etapas adicionales de preparación de la muestra	Inmunoanálisis (limitado), GC/MS, LC/MS-MS
Orina	No invasivo, elevado volumen, concentraciones altas	Fácilmente manipulable, intervalo de tiempo de detección bajo, análisis de metabolitos	Inmunoanálisis, GC/MS, LC/MS-MS
Pelo	Largo tiempo de detección, no invasivo	Análisis complicado, falta estandarización, contaminación	GC/MS, LC/MS-MS
Sudor	Control de consumo, droga íntegra mayor que metabolitos	Falta estandarización, bajas concentraciones de droga, escaso volumen	GC/MS, LC/MS-MS
Saliva	No invasivo, droga íntegra, consumo reciente	Falta estandarización, escaso volumen, contaminación	Inmunoanálisis, LC/MS-MS

**Tabla 2.** Ventajas e inconvenientes de los diferentes materiales de muestras que se pueden emplear para el análisis de sustancias de abuso. GC/MS: cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas; LC/MS-MS: cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem.

## **Adulteración del espécimen**

El análisis es susceptible de manipulación del espécimen para modificar sus características físicas y/o químicas con objeto de producir un resultado negativo. En algunos casos es necesario el seguimiento de una cadena de custodia, pero para la mayor parte de los análisis es suficiente con una serie de pasos que van desde la fase preanalítica hasta la realización de pruebas complementarias.

En muestras de orina la fase preanalítica consiste en la inspección visual del espécimen (color, aspecto y olor), el análisis de temperatura (en punto de recogida del espécimen), y la prueba de agitación (o el *foam test*). Es recomendable la centrifugación previa del espécimen de orina para eliminar partículas en suspensión y otros elementos artefactuales.

En fase analítica tenemos pruebas de verificación como la determinación de la concentración de creatinina, la densidad específica, la osmolalidad, y las pruebas de integridad del espécimen. Estas pruebas no tienen sentido cuando se realizan análisis en situaciones de urgencias.

## **Metabolismo del paciente: alteración por consumo de otros fármacos**

Las causas principales de interferencia son por analogía estructural, al mostrar similitud química el fármaco ingerido con la droga objeto de estudio: es el caso típico de las efedrinas en fármacos descongestionantes, el del antiácido ranitidina con las anfetaminas, y el de los derivados de codeína presentes en muchos antitusígenos con los opiáceos. Otras veces la causa de la interferencia tiene que ver con la metabolización del fármaco que produce un intermediario, que puede ser reconocido por el anticuerpo antidroga y reaccionar con él. Un tercer caso de interferencias pueden darse por afectación de la reacción antígeno anticuerpo debida al fármaco.

También hay que tener en cuenta que la ingestión de determinados productos alimentarios puede ser fuente de resultados falsos positivos en algunos casos, como es el consumo de alimentos con semillas de amapola (*poppy seeds*), productos herbales con efedrinas, y consumo de productos sin registro sanitario.

Es importante tener en cuenta, por su influencia en la interpretación de un análisis de sustancias de abuso en orina, dos efectos consecuencia del metabolismo del paciente: la inducción enzimática y los polimorfismos genéticos. Por ejemplo, ha sido ampliamente descrito en la bibliografía la capacidad de los fármacos inductores del CYP450 (rifampicina, antiretrovirales, algunos anticonvulsivantes...) de disminuir las concentraciones de opiáceos. Asimismo, han sido descritos polimorfismos genéticos para el CYP3A4, capaces de acelerar el metabolismo de la metadona, observándose valores indetectables durante el intervalo de tiempo de análisis de la sustancia junto a elevadas concentraciones de su metabolito 2-Etil-1,5-difenilpirrolidina (EDDP). También ha sido descrita la intoxicación tras consumo de codeína en pacientes con duplicación del CYP2D6, consecuencia de su rápida metabolización a morfina.

Una correcta interpretación de la determinación de un análisis de drogas de abuso es esencial,

ya que la presencia de falsos negativos o positivos puede tener serias consecuencias. Por ello, es de gran importancia la colaboración del clínico peticionario en aportar la máxima información para que el responsable del laboratorio pueda colaborar en la interpretación de los resultados obtenidos en el análisis: información esencial en la sospecha de droga consumida y los síntomas que presenta el paciente, la medicación administrada al paciente (de gran ayuda para descartar posibles falsos positivos) o el tiempo transcurrido desde la ingestión de la droga (descartar falsos negativos relacionados con la ventana de análisis). Asimismo, y con el objetivo de evitar posibles adulteraciones, es importante garantizar una cadena de custodia de la muestra, principalmente en aquellas peticiones con implicaciones legales.

## FACTORES ANALÍTICOS

### Valor discriminante

El valor discriminante (también llamado punto de corte o *cutt off*) es la concentración de la sustancia de abuso o de su metabolito previamente establecida, a partir de la cual el resultado de la determinación se informa como positivo si es igual o superior a dicha concentración, o se informa como negativo si es inferior.

El valor discriminante no es un valor fijo, ya que podría variar en función de la sensibilidad y especificidad diagnósticas que se deseen obtener, según la necesidad que exista de detectar más o menos verdaderos/falsos positivos/negativos. Por lo tanto, el valor discriminante se debe establecer en función de la finalidad que tenga la determinación de las sustancias de abuso. Siendo mas bajo para su detección en el ámbito clínico que en el ámbito laboral, donde se utilizan valores mas elevados para evitar falsos positivos, debido a las implicaciones legales que pueden conllevar estos resultados.

Los valores que utilizan las distintas casas comerciales para el ámbito clínico hacen referencia a los valores publicados por diferentes agencias y sociedades (National Institute of Drug of Abuse (NIDA), Substance Abuse & Mental Health Services Administration (SAMHSA)). Los valores discriminantes definidos por la SAMHSA son adecuados para la detección de drogas en el ámbito laboral, pero su aplicación en el ámbito clínico podría reportar muchos falsos negativos. Las referencias actuales que publica el NIDA se refieren a los valores publicados por la SAMSHA los cuales varían sustancialmente de los utilizados por las casas comerciales.

### Eficacia diagnóstica: sensibilidad, especificidad

Dentro del contexto de los métodos para la determinación de sustancias de abuso o de sus metabolitos, la sensibilidad analítica sería la capacidad de detectar un tipo de sustancia en particular; y la especificidad sería la capacidad de identificar una sustancia en particular.

Los métodos de cribado (inmunoanálisis) ofrecen una alta sensibilidad y una baja especificidad, derivada de la reactividad cruzada producida cuando los anticuerpos se unen a otras sustancias. Mientras que los métodos de confirmación (cromatográficos) ofrecen además de una alta sensibilidad una elevada especificidad.

Otras limitaciones que pueden provocar una mala interpretación del resultado son la presencia de una concentración de la droga o sus metabolitos por debajo del valor discriminante en la muestra, la contaminación de la muestra o la reactividad cruzada del anticuerpo con alguna sustancia relacionada, entre otros. En concreto, las casas comerciales deben facilitar un listado de reactividades cruzadas, y el laboratorio debe informar de las posibles interferencias asociadas a un resultado positivo.

## **FACTORES POSTANALÍTICOS**

Son los derivados de la interpretación de los resultados, en los que se ha de tener en cuenta el tipo de metabolismo del paciente, la eficacia diagnóstica de la metodología que se ha empleado para realizar las determinaciones y si se han de confirmar los resultados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, y posibles reacciones cruzadas en los resultados positivos, entre otras.

El profesional de laboratorio ha de conocer las limitaciones de la metodología empleada, y asegurarse de que el clínico que interpreta los resultados también las conoce. Así como asegurarse de la correcta interpretación final de los resultados:

- Resultado POSITIVO indica que se detecta la droga y/o sus metabolitos por encima de una concentración conocida en el material de muestra enviado (NO significa intoxicación).
- Resultado NEGATIVO indica que no se detecta la droga y/o sus metabolitos por debajo de una concentración conocida en el material de muestra enviado (NO significa que el paciente no ha ingerido ninguna sustancia de abuso).

Los resultados obtenidos por inmunoanálisis son métodos de cribado que proporcionan resultados presuntivos. En el contexto adecuado, los resultados presuntivos positivos han de confirmarse mediante métodos confirmatorios.

### **Informe de Laboratorio**

El modelo de informe de laboratorio para el cribado de sustancias de abuso en orina debe incluir junto al resultado cualitativo (POSITIVO/NEGATIVO), el valor discriminante para cada sustancia o metabolito que determina la técnica utilizada y la metodología empleada. Convendría adjuntar qué sustancias pueden dar un resultado positivo por reacción cruzada.

Asimismo debe incluir una reseña en la que quede implícito que se trata de determinaciones de cribado para uso clínico, y recomendar la confirmación de los resultados positivos mediante un método más preciso como puede ser la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

En el caso de resultados cuantitativos, se debería incluir un comentario en el que se especifique que la concentración de la sustancia o sus metabolitos en orina no tiene una correlación directa con la concentración en sangre ni con el grado de daño fisiológico.

Y por último, como los resultados se informan de forma cualitativa, se recomienda comunicar telefónicamente resultados próximos al valor discriminante.

## CONFLICTOS MÉDICO-LEGALES

En el ámbito del laboratorio clínico, los informes sobre la determinación de sustancias de abuso pueden tener el valor de interconsultas para tomar decisiones diagnóstico-terapéuticas, pero también pueden tener un gran valor legal. Se pueden plantear problemas médico-legales en cada una de las siguientes fases:

### Preanalítica

#### *Indicación de las pruebas a realizar*

Se debe definir la cartera de servicios, sustancias de abuso a investigar, en función del tipo de institución, gestión clínica del paciente, circunstancias asistenciales y finalidad (urgencias, seguimiento de pacientes hospitalizados, control de drogas en ambulantés, controles para centros de atención a drogodependientes, controles en salud laboral, peticiones a instancia judicial).

#### *Petición del consentimiento*

En el caso de la investigación de sustancias de abuso el laboratorio debe considerar el grado de información previa al paciente y/o familiares en cada caso, el consentimiento de la realización de la determinación de sustancias de abuso (en el caso de menores de 16 años se debe informar a los padres y entre 16 – 18 años cuando se den circunstancias de gravedad).

#### *Toma de muestra*

Especialmente en la información, identificación del paciente y salvaguarda de la confidencialidad, así como en la cadena de custodia de las muestras hasta que son recibidas en el laboratorio debe haber un reflejo claro y documental de la trazabilidad de la muestra.

### Analítica

Debe estar reflejada documentalmente esta actividad a través de las diferentes guías o procedimientos normalizados de trabajo en los que se detallen aspectos sobre manipulación, bioseguridad, metodología, calidad, así como de la verificación y la validación de los resultados. Por ejemplo la documentación podría ser requerida por la administración de justicia ante resultados analíticos comparados conflictivos.

### Postanalítica

#### *Informe de laboratorio*

El informe de laboratorio es un documento que forma parte de las pruebas complementarias, incorporado en la historia clínica, exigencia de la Ley 41/2002; pero además los informes podrían ser utilizados para considerar una segunda opinión, posible investigación judicial, incluso determinar modificaciones del diagnóstico inicial. Por lo tanto, los informes de laboratorio pueden ser solicitados y utilizados posteriormente por la administración de justicia para aclarar circunstancias de los hechos acaecidos y el profesional podría ser citado por la administración de justicia en calidad de testigo de los acontecimientos vinculados a la atención sanitaria del paciente. Desde el punto de vista médico legal es fundamental para la administración de justicia ya que puede aportar datos objetivos.

## CONCLUSIONES

La importancia del laboratorio clínico en el análisis de drogas de abuso, como se ha desarrollado a lo largo del tema, abarca diversos aspectos. El objetivo principal y fundamental podría resumirse en la optimización del uso de dichos análisis con el fin de obtener la mayor eficiencia diagnóstica posible, lo que supone un valor añadido de la labor del profesional de laboratorio.

Aún sabiendo que el inmunoanálisis de sustancias de abuso, con las limitaciones que presenta, mantiene su rol central sobre todo debido a la necesidad de los servicios de urgencias de obtener una respuesta rápida por parte del laboratorio, se ha de realizar una combinación juiciosa junto la metodología de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Además hay que tener en cuenta el reto que supone para el laboratorio clínico la aparición de nuevas drogas de diseño.

Por todo ello, se precisa una estrecha colaboración entre los profesionales del laboratorio y los clínicos para que se pueda hacer un buen uso de estos análisis, así como de su correcta interpretación.

## BIBLIOGRAFÍA

**Castanyer Puig, B; Barceló Martín, B; Queraltó Compañó, J M; Díaz García, R; Farré Masip, C; Llorente Fernandez, E; Argudo Ramírez A.** Motivación y conocimiento de la solicitud y significado de los resultados del cribado de drogas de abuso en orina. Laboratorio Clínico. 2012; 05(04) ; 165-9

**Dasgupta A.** The effects of adulterants and selected ingested compounds on drugs-of-abuse testing in urine. Am J Clin Pathol. 2007 Sep;128(3):491-503.

**Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J.** Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism. N Engl J Med 2004;351:2827-2831.

**Reisfield GM, Goldberger BA, Bertholf RL.** False-positive' and 'false-negative' test results in clinical urine drug testing. Bioanalysis 2009;1(5):937-52.

**Verstraete AG.** Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. Ther Drug Monit. 2004 Apr;26(2):200-5.

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Junio 2013 (recibido para publicación julio 2012)