



Àmbit Administració de justícia

CENTRE D'ESTUDIS JURÍDICS
I FORMACIÓ ESPECIALITZADA



Generalitat de Catalunya
Departament de Justícia

Ausiàs March, 40
08010 Barcelona
TEL. 93 207 31 14
FAX: 93 207 67 47

D O C U M E N T S D E T R E B A L L

INVESTIGACIÓ

(Ajuts a la investigació, 2010)

Passes fins a futurs canvis legislatius en l'àmbit penal en matèria de conducció de vehicles. Estudi quantitatiu de cocaïna i heroïna en saliva de conductors

Autors

Amparo Arroyo Fernández
Agustí Mora Font
Marta Sanchez Fité
María Barbal Pagès
María Palahí Adroher

Novembre de 2010

El Centre d'Estudis Jurídics i Formació Especialitzada ha editat aquesta recerca respectant el text original dels autors, que en són responsables de la correcció lingüística.

Les idees i opinions expressades en la recerca són de responsabilitat exclusiva dels autors, i no s'identifiquen necessàriament amb les del Centre d'Estudis Jurídics i Formació Especialitzada.

Avis legal

Els continguts d'aquesta investigació estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 2.5 Espanya de Creative Commons, el text complet de la qual es troba disponible a <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/legalcode.ca>.

Així, doncs, se'n permet còpia, distribució i comunicació pública sempre que se citi l'autor del text i la font (Generalitat de Catalunya. Departament de Justícia. Centre d'Estudis Jurídics i Formació Especialitzada), tal com consta en la citació recomanada inclosa a cada article. No se'n poden fer usos comercials ni obres derivades.

Resum en català:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/deed.ca>

1ª Part.

Introducció

1-A Marc teòric i Conceptual . Antecedents del tema i estat actual

1-B Kits de Detecció de Drogues

1-C Consideracions científiques dels opiacis i cocaïna

1-C- A metabolisme de la cocaïna

1-C -B metabolisme dels opiacis

1-C-C temps de detecció de drogues en saliva

1-C-D correlació saliva /sang

2ª Part

2-A- Objectius

2-B-Metodologia

2-C-Resultats

3ª Part

3-A Discussió

3-B Conclusions i Aplicabilitat Pràctica de la Recerca

Part Especial

Consideracions legals

Legislació

6ª Part

Bibliografia Relacionada amb el Tema

Introducció

El present estudi tracta d'aportar informació sobre la presència de drogues d'abús concretament de cocaïna i opiacis en saliva en una població real de conductors. La detecció de drogues d'abús a Catalunya no és nova i ja fa 4 anys que la policia fa actuacions en llocs determinats, generalment en circumstàncies concretes com són caps de setmana i en llocs i horari de context lúdic. Les dades que s'aportaran són derivades d'una part d'aquestes actuacions i són una continuació del tema iniciat al any 2006.

L'estudi està dividit en diferents parts que contemplen dades teòriques i informació científica, com nexes entre aquests conceptes i els resultats i conclusions que són l'objectiu principal del treball, així com per a entendre millor el contingut del tema

1-A: Marc teòric i Conceptual . Antecedents del tema i estat actual

Aquest estudi analític en saliva està dins del marc de la medicina legal i forense. Està demostrat que l'alcohol i les drogues afecten la capacitat de la persona a l'hora de conduir amb seguretat un vehicle a motor. Malgrat això la legislació relacionada amb la conducció i el consum de drogues no està tan establerta com en el cas de l'alcohol encara que alguns articles del Codi Penal permeten establir mesures en els casos en que es sospita que es condueix sota la influència de les drogues, però no estan fixades unes taxes per cada substància, o una quantitat de droga màxima permesa per a la conducció.

Els efectes que causen les drogues en el conductor, tant a nivell físic com de comportament, depenen de tot un conjunt de variables molt complexes entre les que es destaca: quantitat i qualitat de la droga que s'ha consumit, edat, estat psíquic general de l'individu, possibles barreges amb altres productes, el temps que transcorre des del consum, estat psicològic en el moment del consum, la via d'administració, el procés

metabolitzador i el tipus de droga. Tot això encara no està ben estudiat i és objecte de diverses investigacions.

Molts països s'han preocupat dels efectes de les substàncies psicoactives durant la conducció i no només països desenvolupats encara que és més freqüent el consum en aquests països que en altres. Ingsathit i Cols a Tailàndia van estudiar una àmplia mostra de 1635 conductors entre 2005 i 2006 a qui els van fer anàlisi en orina. Les prevalences de les substàncies trobades van ser molt més baixes que en els països europeus o americans ja que les drogues il·lícites van estar poc representades: amfetamines 1,8%, cànnabis 1,1%, morfina 0,1% (Ingsathit et al 2009).

La saliva és un líquid que actualment adquireix gran interès per l'anàlisi ja que és una mostra no invasiva, fàcil d'obtenir i de gran ajuda per al diagnòstic de malalties sistèmiques, monitoratge de drogues i detecció de drogues d'abús incloent l'alcohol. El seu interès ha estat objecte de nombrosos treballs que han estudiat una àmplia mostra en diferents llocs. En decisions a nivell legal, ja en els "proceedings de la Conferència de 1992" la saliva es va descriure com un "diagnòstic fluid". Una nota introductòria ja esmentava el test de saliva per a demostrar la innocència o la culpabilitat en la prova denominada com "Rice Test" (Malamud D, Tabak L, 1993). Una de les primeres publicacions sobre anàlisis d'immunoassaig en saliva pel cribratge de drogues data del 1972 (Leute et al, 1972). Durant els anys 80 i 90 es van publicar més treballs. En l'estudi alemany en carretera, entre 1992-1994, 13122 conductors van ser sotmesos a les proves de detecció de drogues en saliva; les drogues més representatives van ser les benzodiazepines seguides dels opiacis (Kruger et al, 1995).

La Comissió Europea va iniciar l'estudi ROSITA 1 i 2 (Roadside Testing Assesment) per a l'avaluació de kits de detecció de drogues, en 16 països i es va considerar que la saliva

era una matriu preferent a causa entre altres coses de la bona correlació amb les alteracions de les subjectes. El projecte ROSITA 2 (2003-2005) es va desenvolupar en 6 països europeus (Bèlgica, França, Finlàndia, Alemanya, Noruega y Espanya) i 5 americans (Florida, Utah, Indiana, Washington i Wisconsin). El projecte DRUID de 2007-2010 té com principal propòsit comparar la prevalença de substàncies psicoactives en el transit rodat entre països. El projecte considera una llista de 21 substàncies entre drogues d'abús i medicaments. (Verstarate, 2000, Lopez –Rivadulla et al 2006, Projecte Druid 2008).

La utilització de la saliva es fa en llocs de treball, toxicologia clínica per a la investigació de drogues, inclòs en dones embarassades (Dams et al 2007), mitjans legals i en els programes de conducció sota la influència de les drogues (DIUD). Durant els últims 5 anys hi ha hagut millores en la seva recol·lecció, tant a nivell científic com tècnic relatiu als dispositius per a la seva recollida en els punts establerts com en els mètodes de cribatge i de confirmació en els laboratoris. La SHAMSA (Substance Abuse Mental Health Services Administration) ha establert guies per la investigació DUID per la Unió Europea de la conducció sota la influència de les drogues, alcohol i medicaments. La limitació més important són els pocs estudis controlats per l'administració que siguin útils per a fer la interpretació.

Aquesta revisió destaca les avantatges i els inconvenients i limitacions així com el progrés que es va fer relatiu al escreening, confirmació, interpretació de cannabinoids, opiacis, amfetamines, cocaïna i benzodiazepines. Els estudis fets han examinat els mètodes d' immunoassaig i cromatografia, dispositius de col·lecció i noves aplicacions de les proves en saliva. L'aprovació de les probes per part de la SHAMSA s'han demorat perquè hi ha qüestions de la disposició de les drogues en la saliva que encara no estan

resoltes i els dispositius requereixin encara ser millorats. Molts avanços s'han fet però es necessita més investigació a la fi d'identificar nous marcadors, determinar finestres de detecció, caracteritzar les tècniques d'adulteració i avaluar la estabilitat dels analits. No obstant això no hi ha dubte de que la saliva ofereix múltiples avantatges com matriu alternativa per a la monitorització de drogues i que té un paper important en DIUD, tractaments, i programes de justícia criminal (Bosker W, Huestis M 2009), Alguns països estudien l'abús d'alcohol i drogues d'abús en el llocs de treball atès que afecta a la seguretat i productivitat de les persones. En Noruega es van fer aquestes proves en saliva i es completada amb un qüestionari (Gjerde et al 2010).

La mostra la saliva presenta certs avantatges respecte les altres (sang i orina). Per una banda, la presa de mostra de l'orina pot presentar certs problemes de privacitat. Per això actualment s'està utilitzant la saliva. Entre les seves avantatges cal destacar les següents: presa de mostra no invasiva; es pot recollir sense que existeixi risc potencial d'infecció per al subjecte. La seva manipulació també implica poc risc per a l'operador, protecció de la intimitat; (per recollir-la no cal vulnerar la intimitat del subjecte) i es pot recollir mostres de diferents persones en la mateixa habitació. Així mateix hi ha menor risc d'adulteració; es pot fer un millor seguiment de la presa de mostra i la possibilitat d'estimar la concentració real de droga (la fracció lliure que és la toxicològicament activa), ja que la saliva és un ultra filtrat del plasma.

Entre els seus inconvenients es troben els següents: a) la poca informació de que es disposa sobre la detecció de diferents substàncies en relació amb el temps, tenint en compte el seu metabolisme i els mètodes analítics actuals. b) no es poden utilitzar per analitzar les mateixes tècniques que amb l'orina. c) absència d'informació analítica amb la que es puguin fer comparacions i que es pugui determinar si es tracta d'un consumidor

ocasional o pel contrari d'un consumidor crònic, ja que les concentracions existents després d'administrar la droga varien considerablement en ambdós casos.

Com s'ha comentat actualment al nostre país s'estan realitzant controls esporàdics a les carreteres per detecció d'alcohol i drogues als conductors, la qual cosa és de gran interès social . Es pretén conèixer la influència de la droga en el conductor i fixar una sèrie de procediments jurídics i administratius que castiguin els infractors. Aquest punts encara no estan ben desenvolupats. En el 2005 la Generalitat de Catalunya va realitzar proves de detecció de drogues en conductors en Catalunya. aquell any, dos de cada tres proves de drogues realitzades en les carreteres catalanes van donar positiu.

Entre les drogues més consumides es troba el haixix i la cocaïna. La cocaïna és un dels estimulants (naturals) més potents del sistema nerviós central i una de les drogues d'abús més utilitzades actualment. El consum de la heroïna i altres opiacis ha disminuït encara que també es detecten casos .

1-B Kits de Detecció de Drogues

Els tests de drogues d'abús han arribat a ser molt comuns en diferents serveis i tenen varies indicacions. La seva utilització inclou immunoassaig i posterior confirmació de resultats . Els tests s'han de valorar segons la seva sensibilitat, especificitat, temps i preu. Els primers paràmetres depenen de la droga en qüestió per la qual cosa s'han de conèixer les limitacions i les matrius que s'utilitzen (Vearrier i et al 2010).

A principi dels anys 80 es van a començar a fabricar kits de immunoassaig per a la detecció de drogues d'abús.

En el mercat existeixen diversos dispositius per a recollir la saliva com l'Oral *Diffusion *Sink, *Proflow *Sialometer, *Orasure, *Salivette, *Intercept, *Oralscreen , *Finger col·lector, *Cozart etc. Aquests dispositius s'han utilitzat per a detectar etanol, esteroides,

drogues d'abús i productes terapèutics. No obstant això presenten avantatges i limitacions que s'han estat objecte d'estudi en la literatura científica (Walsh et al, 2007).

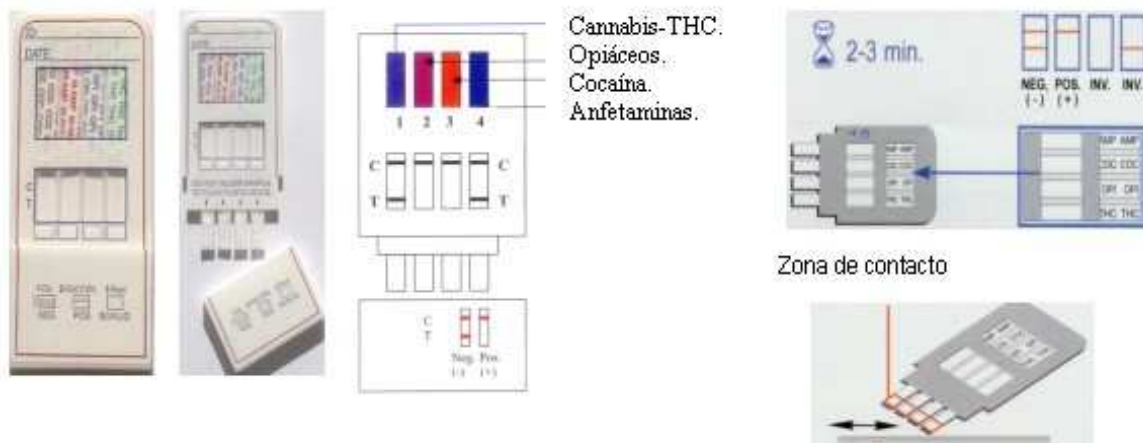


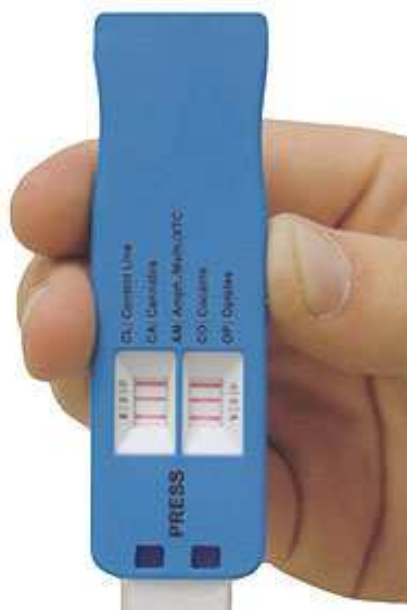
Fig. 1 i 2:Kits de lectura ràpida



Fig.3: Kit d'escreening



Recollida de la mostra



Resultats visibles



Amb tots aquests dispositius i en relació a la conducció, fa temps que s'han iniciat proves en saliva de conductors en diferents països i entre els múltiples dispositius s'han realitzat diferents estudis determinant la fiabilitat dels diferents dispositius i marques comercials . El projecte ROSITA va avaluar la efectivitat dels molt d'aquestes eines per a l'obtenció de mostres de saliva i per a la seva utilització amb finalitat legal. La sensibilitat i especificitat van ser estudiades i comparades i es va veure la necessitat d'anar millorant els resultats dels dispositius que han de superar el 90% d'aquest paràmetres (Crouch et al, 2008). Actualment Drugwipe-5 RapidSTAT and DRUG Test 5000 són altres marques que han sortit al mercat i es van utilitzant (Wille et al 2009). Al nostre país, el Servei Català de Trànsit va utilitzant els tests Cozart i Drug Test amb bons resultats. Aquest dispositiu ha estat objecte de estudis recents per a avaluar les seves possibilitades en una versió anterior. El DrugWipe((R)) 5/5 + és útil en la detecció d'amfetamines però que no està al mateix nivell en la de cànnabis, cocaïna i opiàcis (Pehsson et al 2010).

Varian Oral Lab6 ha estat recentment avaluat per la seva utilització en els controls policials però la sensibilitat per la cocaïna és baixa per a la seva aplicació en carretera (Goessaer et al 2010).

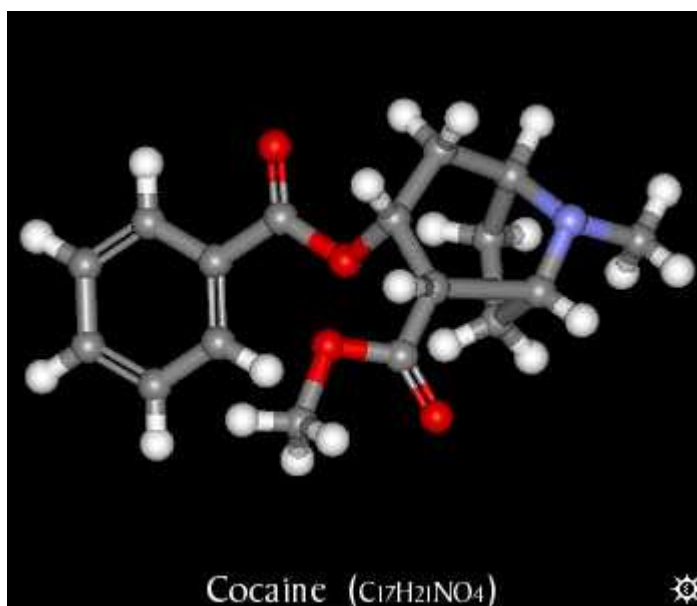
Cozart és un dispositiu molt estès per a la realització de la prova i al nostre país la majoria de les proves s'han fet amb aquest dispositiu. A més Cozart també s'ha utilitzat per a la detecció de medicaments com les benzodiazepines, concretament l'oxazepam (Smink et al. 2008).

1-C Consideracions científiques de la cocaïna i els opiàcis

La Cocaïna és un alcaloide obtingut dels fulls de la coca (*erythroxylum coca*) o per síntesis de la ecgonina.

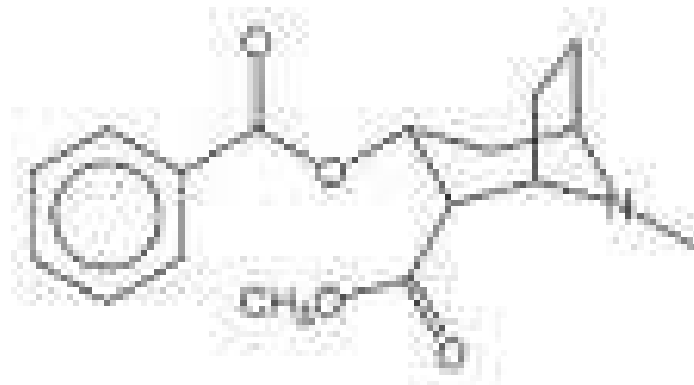
La seva fórmula química és: $C_{17}H_{21}NO_4$

methyl- [1-R- (exo,exo)]-3-benzoyloxy)-8- methyl-8-azabicyclo [3.2.1]-octane-2 carboxilato





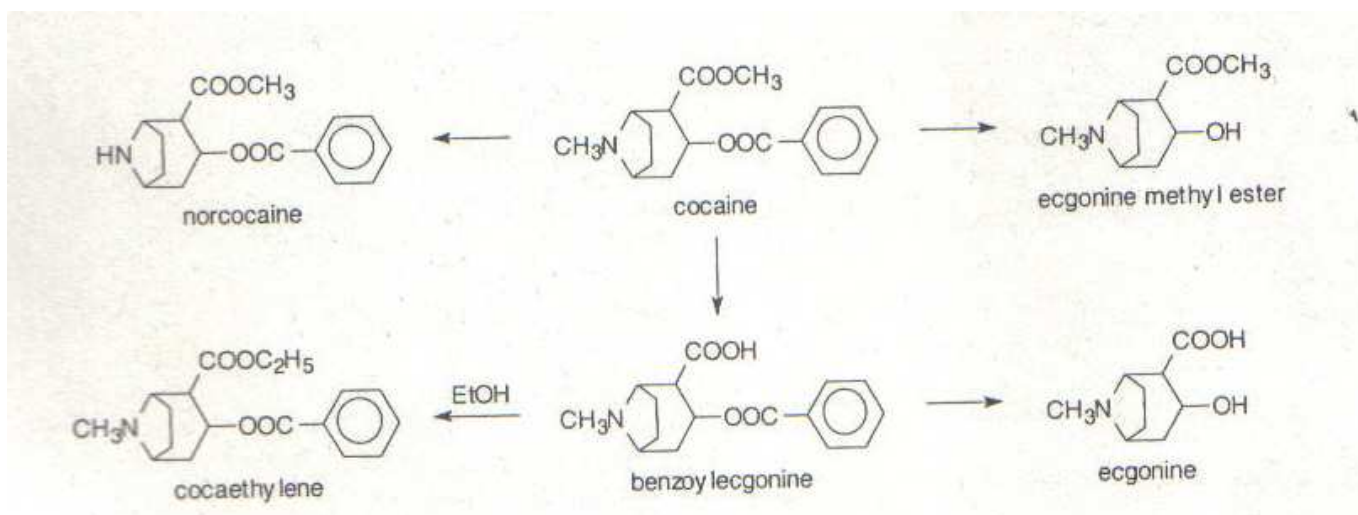
Molècula de cocaïna



1-C A Metabolisme de la cocaïna

La cocaïna es metabolitza amb rapidesa al metabòlit benzoilecgonina. S'elimina per l'orina sense canvis en una quantitat entre el 1-9%, com benzoilecgonina, que és el principal metabòlit el 35-54% i com ecgonina metilester en el 32-49%.

A continuació s'exposen els productes del seu metabolisme i la vida mitjana dels mateixos



Fonts: Disposition of Toxics and Chemicals in Man, 7th Ed. Randall Basell 2004

Clarke's. Analysis of Drugs and Poisons , 3Th Ed. Pharmaceutical Press 2004

Principles of Toxicology. AACCC Press 1999:227

BEG: Benzoilecgonina
EME: Ecgonina metilester

	Vida mitja	Metabòlits	Eliminació orina
Cocaïna	0,7-1,5 h	BEG Norcoocaïna EME	1-10% sin canvis EME 90%
+ alcohol		Cocaetilè	
BEG	4,5 h	BEG	BEG
EME	3,1 h		EME
Cocaetilè	2 h		cocaetilè
17% + - 6%			

La detecció de benzoilecgonina sense cocaïna és indicativa de que la droga ha començat la seva metabolització i pot haver desaparegut la cocaïna. També s'ha de considerar com s'ha fet la pressa de la mostra. La cocaïna pot patir la metabolització in vitro per la qual cosa s'aconsella prendre la mostra amb conservant fluorur sòdic que inhibeix l'acció de les esterases sanguines i evita la seva ràpida descomposició, això succeeixi en sang però també en saliva hi ha estudis d'estabilitat que indiquen el pas de cocaïna a benzoilecgonina quan les mostres no porten tampó o conservant. Aquests estudis es van realitzar a diferents temperatures i durant diferents espais de temps (Ventura et al 2007).

1-C B Metabolisme dels opiacis

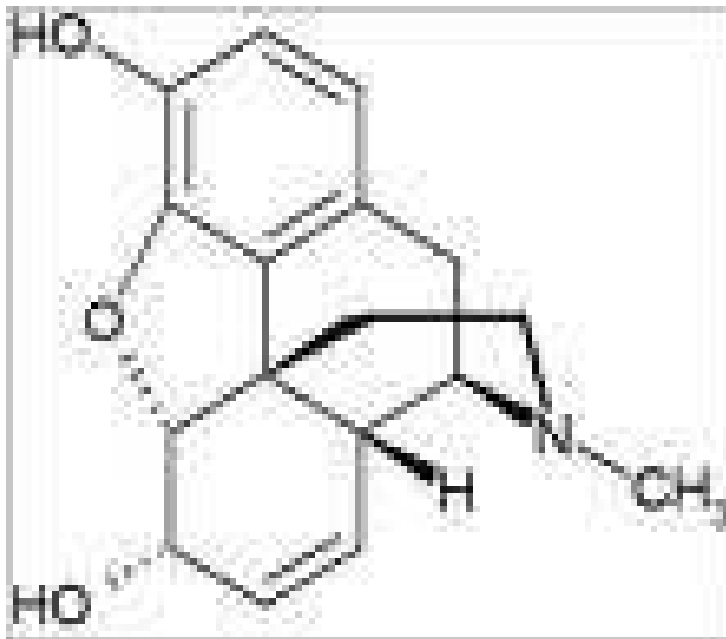
Entre els opiacis destaquem l'heroïna droga d'abús que circula com droga il·lícita dins del mercat il·legal. L'heroïna es va sintetitzar a partir de la morfina a l'any 1874. Es metabolitza amb rapidesa a 6 acetilmorfina (6-MAM) i després a morfina.

L'heroïna és la diacetilmorfina. la seva fórmula química és $C_{21}H_{23}NO_5$

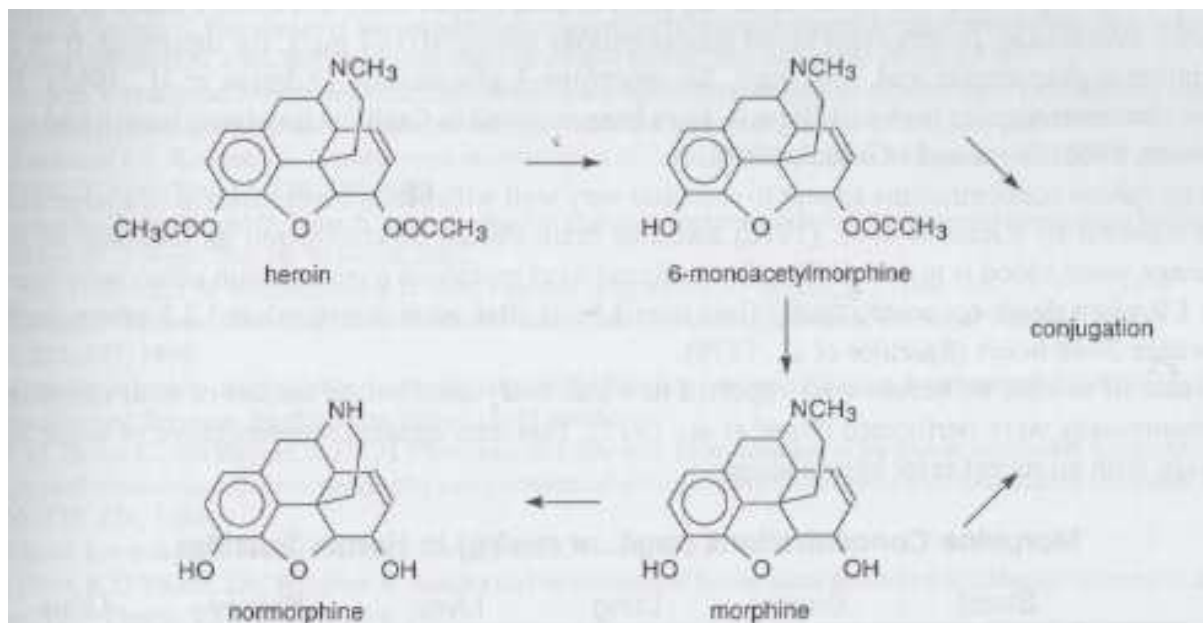
(5 α ,6 α)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-17metilmorfinan-3,6diol diacetato (ester)

S'exposen les fórmules dels opiacis i les vies metabòliques de la seva transformació

Molècula de l'heroïna

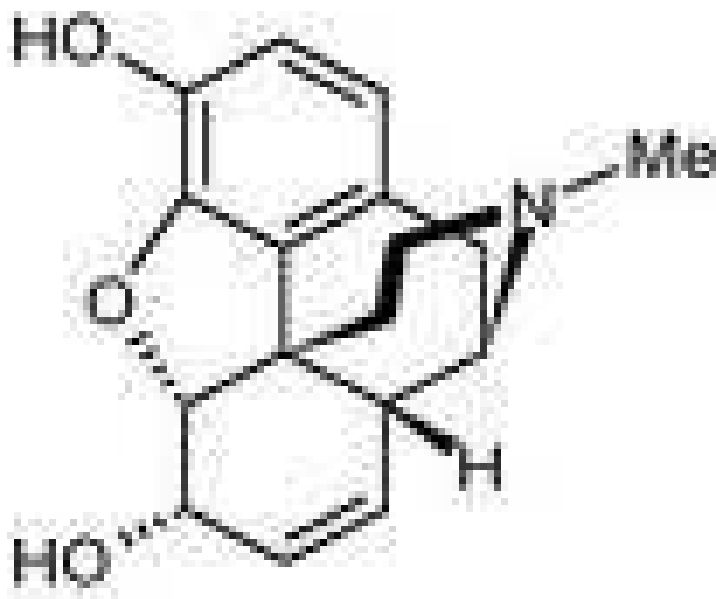
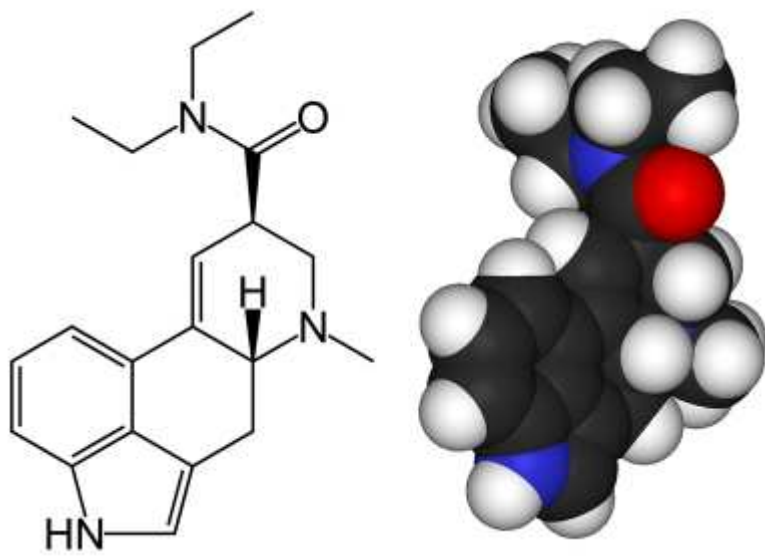


Metabolisme de l'heroïna



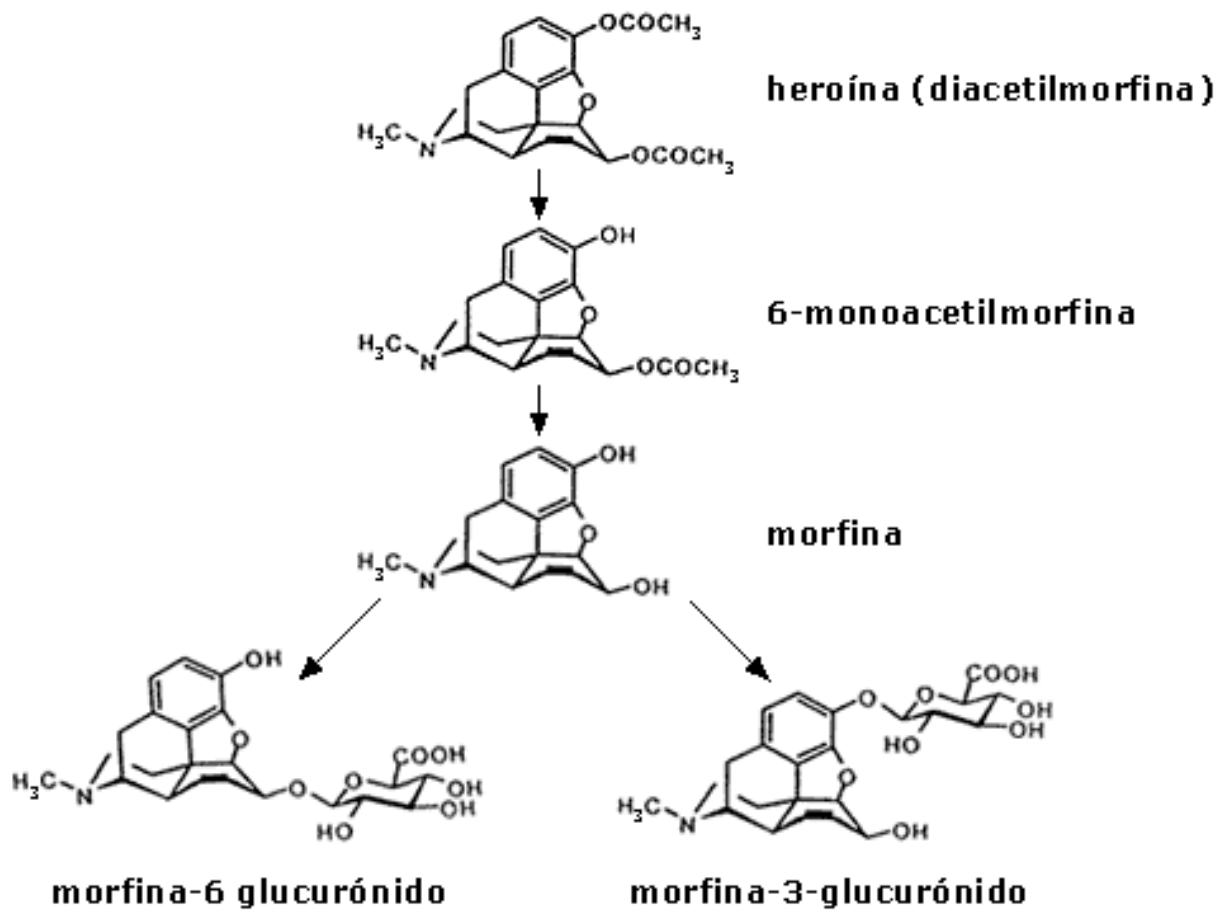
Fonts: Disposition of Toxics and Chemicals in Man, 7th Ed. Randall Basell 2004

Clarke's. Analysis of Drugs and Poisons , 3Th Ed. Pharmaceutical Press 2004



Molècula de morfina

Metabolisme dels opiacis i conjugació amb l'àcid glucurònic



Temps de Vida Mitjana de l'heroïna i metabòlits

Heroïna	Vida mitja	Metabòlits
Heroïna	3 minuts	6-MAM actiu
6-MAM	6-25 minuts	Morfina
Morfina	2-3 hores	actiu
3 morfina glucurònic	7-9 hores	no actiu
6 morfina glucurònic		
Normorfina		actiu
6 acetil codeïna		actiu

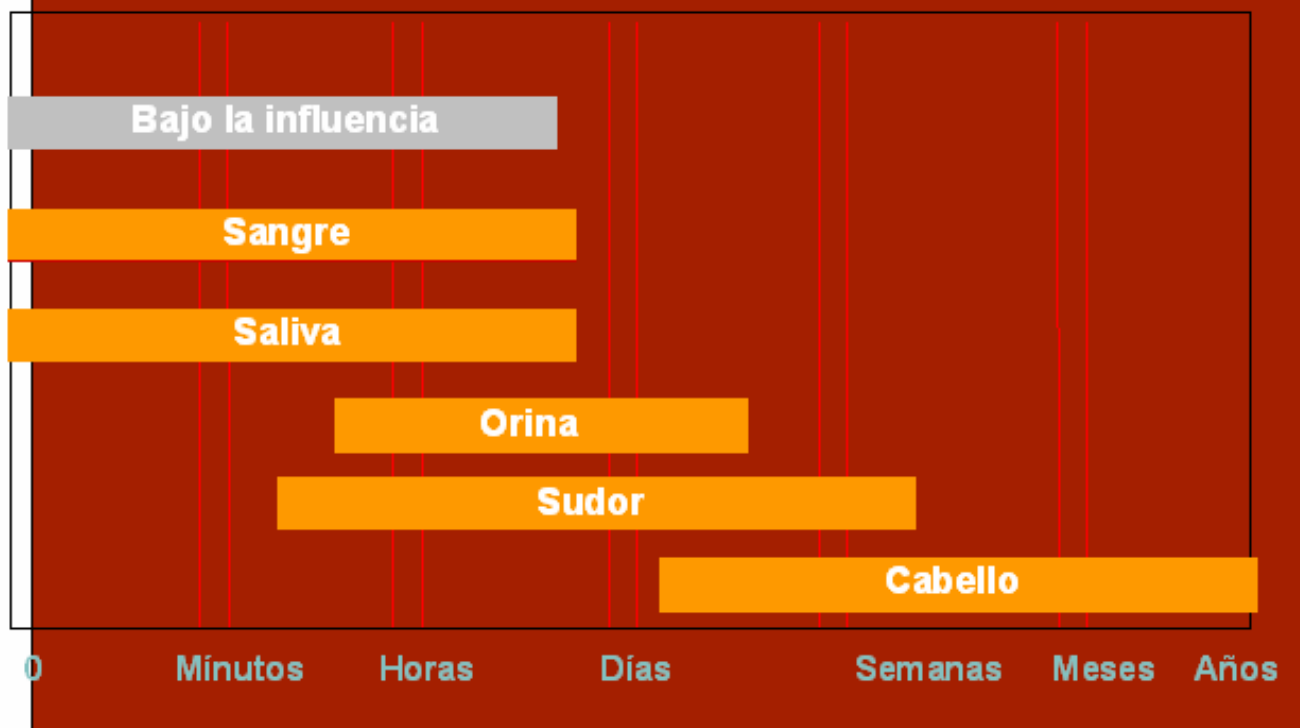
En relació a la presència de cocaïna i opiacis en saliva la major part dels estudis indiquen que la saliva conté predominantment la droga pare, per exemple la cocaïna és la droga present en saliva després del consum de cocaïna (Schramm et al 1993, Cone et al 1994) i heroïna i 6-acetilmorfina són els metabòlits dominants que segueixen al consum de heroïna (Jenkins et al 1995). Un altre factor que influeixi en la detecció és l'aclariment de les drogues en el plasma. Pot haver hi malalties del cor, ronyó fetge, obesitat etc (Cheymol, 2000, Morgan i McLean, 2004) que afecten a la seva concentració i a més a més pot haver hi competició de les drogues en els punts d'unió en les rutes metabòliques. Aquests factors afecten la concentració i han de ser més estudiats.

1-C-C Temps de detecció de drogues en saliva

Dins de la temàtica que tractem és d'importància considerar el temps de detecció de les drogues d'abús en saliva. Les actuacions legals es basen en que els resultats positius en els tests en saliva es corresponen amb un consum recent de drogues. Schramm et al . han publicat dades de la revisió dels temps de detecció i hi ha més antics estudis abans de 1990. Els estudis es basen en l'administració de drogues amb concentració coneguda a voluntaris.

La següent gràfica exposa el temps de detecció i durada de les drogues en els diferents fluids que són utilitzat per l'anàlisi de drogues

INFORMACIÓN APORTADA – TIPO DE MUESTRA:



Font: Institut Nacional de Toxicologia i Ciències Forenses

Pel seu interès s'exposen els treballs de Drumer (2005) que recull la majoria del estudis realitzats, i el temps d'aparició en saliva en la revisió que va portar a terme, i amb relació a la cocaïna i opiacis

Autor	Subjectes	dosis	Temps d'aparició en saliva
Cone	2: dosis única IM	Morfina 10 mg	Morfina 11-38ng/ml a 0,5h i 24hores
Kato et al	6: dosis única IV	Cocaïna 25 mg	Cocaïna detectada en minutes. BE i EME detectades

Cone et al	Us crònic de cocaïna	de Cocaïna 24 mgIV, 42 Mg fumada	Detectada en minutes:BE i EME. Rang saliva/plasma :3
Jenkins et al	2:heroïna cocaïna	o Cocaïna 44,8 mgIV, heroïna 5-20 IV	Heroïna detectada fins a 24 h 8 12 mg dosis) Cocaïna detectada 5-30 min (IV) BE detectada
Moolchan et al	Us recent de cocaïna	de 0,1-2 g diari	T1/2 7,9 hores més llarg que plasma a les 3,8 hores

BE: Benzoilecgonina

EME: Ecgonina metilester

El selfreport de consumidors de cocaïna de l'últim estudi (Moolchan, 2000) descrit va originar concentracions de cocaïna, BE i EME de 31,54 i 69 ng/ml respectivament amb un temps mig de 17 hores des de l'ultima dosis. 40 mg de cocaïna fumada va donar 0,4-1,9 µg/ml en minutes . El temps de detecció en saliva (amb estimulació amb àcid cítric) usant un LOD de 1 ng/ml va ser unes 8 hores . Per l'heroïna els estudis són més limitats. En un voluntari, 12 mg d'heroïna van ser detectada en 1 hora. 6- MAM i morfina es van trobar ràpidament en saliva als 10 i 60 minutes (Wang et al 1994). La relació saliva/plasma va ser 1.

Al respecte hi ha diverses estudis que avaluen aquests dades. Les estudis es basen en treballs d'administració voluntària per l'anàlisi de mostres biològiques en subjectes que

són forçats a parar el consum crònic de drogues per l'empresonament o la desintoxicació. El temps de detecció ve influenciat per la relació amb la sensibilitat del mètode d'anàlisis, la preparació i ruta d'administració, la durada de l'ús (agut o crònic), la matriu que s'analitza, la variació individual en el metabolisme i l'aclariment renal. En comparació amb altres matrius el temps de detecció és més llarg en cabells, seguit de d'orina, suor, saliva i sang. En saliva les drogues d'abús poden ser detectades durant 5-48 hores a nivells baixos de ng/ml. (Verstraete a 2004)

Un altre estudi avalua el temps de detecció de la cocaïna quan s'administra de forma repetida. El consum repetit pot repercutir en l'acumulació de la droga i augmentar el temps d'excreció encara que hi ha pocs estudis que confirmen aquestes dades. Jufer i cols (Jufer 2006) van comparar el temps de detecció de la cocaïna i el seu metabòlit la benzoilecgonina en saliva i orina després d'administrar una sola dosis i dosis repetides la qual cosa va ser aplicada a dos grups de població. L'efecte de les repetides dosis va ser l'extensió del temps de detecció en saliva quatre vegades aproximadament i set vegades el de la benzoilecgonina.

Concretament relatiu a la cocaïna amb una dosis de 25-42 mg el temps de detecció estaria en 5-12 hores d'acord les dades de Cone (Cone et al, 1997) i Samyn (Samyn et al, 1999). Aquestes dades corresponen amb una sola dosis.

En consumidors crònics el temps de detecció pot arribar fins a 10 dies amb un límit de detecció de 0,5 ng/ml (Cone, Weddington, 1989). No obstant la curta vida mitjana de la cocaïna s'ha suggerit que aquesta droga i els seus metabòlits poden ser detectats per un extens període de temps quan hi ha un llarg temps de consum i altes dosis del mateix, això ha estat provat en voluntaris sotmesos a l'estudi. La cocaïna s'acumula en el cos quan hi

ha consum crònic i fa que existeixi una fase terminal de eliminació prolongada de la droga (Jufer et al, 2000).

Referent als opiacis (heroïna i morfina) amb una dosis de 20 mg via IV i IM la acetil-morfina es pot detectar entre 0,5-8 hores i la morfina entre 12-24 hores (Samyn et al, 1999). Es pot trobar ampla informació relativa a aquesta temàtica en el treball de Verstraete que estudia els temps de detecció de drogues d'abús en diferents matrius biològiques. (Verstraete, 2004)

1-C-D correlació saliva /sang

Es conegut que els valors de drogues d'abús o de medicaments en sang significa que el subjecte es trobi sota la influència del mateixos, d'aquí la interpretació per exemple dels valors de la alcoholèmia, ben tipificats i que permeten una legislació ben establerta.

La correlació entre la saliva i la sang no és tan consistent que aporti definitives informacions sobre la dosis, nivells en sang i alteracions. Per a moltes drogues s'ha establert bona correlació però no per totes, per l'alcohol es considera molt adequada. Poc temps després de fumar, ingestió oral o esnifar la contaminació de la cavitat oral pot conduir a elevades concentracions mesurades en la saliva . Després de un període de temps de 1-2 hores els nivells indicaran més aproximadament els valors en sang. Els canvis en el ph de la saliva poden tenir un efecte negatiu en la correlació entre ambdós fluids. No obstant això la correlació és millor que entre sang i orina. En la UN Guide s'exposa que en general hi ha una bona correlació. Hi ha pocs treballs que tracten les drogues en saliva i la seva correlació amb les alteracions (Samyn et al 1999, Wilson , 1993, Cone et al, 1988, Cone et al, 1997, Cone i Weddington ,1989)

La saliva ofereix avantatges sobre l'orina en la detecció i interpretació de les drogues d'abús. Les drogues apareixen en la saliva per difusió passiva de la sang però també poden ser dipositades en la cavitat oral durant la inhalació intranasal i fumades. S'admet que hi ha una correspondència entre les concentracions de drogues i els metabòlits entre sang i saliva. Varis estudis han mostrat una correlació raonablement bona entre la presència o absència de drogues en saliva i sang (Kidwell D et al, 1998). Teòricament es pot esperar que la detecció de drogues en saliva i sang són molt similars que entre sang i orina (Verstraete A, 2005). Altres estudis també han demostrat una correlació raonablement bona entre presència i absència de drogues en saliva i sang (Verstraet i Paddu, 2001, Kauer et al, 2002).

No obstant això hi ha factors que poden intervenir en el resultat dels tests, el procés metabòlic i químic involucrat en la disposició de les drogues és important per l'apropiada interpretació dels tests.

El tests indiquen que l'abús pot ser detectat durant 5-48 hores a xifres de pocs nanograms/ml com hem vist en l'anterior treball (Cone, Huestis, 2007). Hi ha més estudis com el de Toennes i cols (Toennes et al 2005) on s'indica que el 97% de mostres de saliva positives per alguna substància també era positiva en serum. La sensibilitat per la morfina i benzoilecgonina va ser del 87% en ambdós casos. Hi havia algunes discrepàncies entre resultats negatius en saliva i positius en sang que s'explicaven per la poca quantitat de la mostra de saliva o més curt límit de detecció en saliva. Discrepàncies entre el resultat positiu en saliva i negatiu en sang es va explicar per contaminació oral especialment en drogues que es consumeixen per aquesta via. La conclusió va ser que la detecció positiva en saliva és altament predictiva per a la detecció de les drogues en sèrum i que els tests

són molt adequats per la seva utilització en conductors sospitosos de trobar-se sota els efectes de les drogues

2ª Part

2-A Objectius

L'objectiu de l'estudi es basa en els següents punts:

1. Obtenció de mostres de saliva de conductors obtingudes de conductors per a la detecció de drogues d'abús mitjançant un test de immunoassaig.
2. Obtenció d'una mostra addicional de saliva en el cas de que el test sigui positiu per a la detecció de cocaïna i heroïna
3. Confirmació i quantificació de cocaïna i heroïna per mètodes confirmatoris de espectrometria de les mostres de saliva obtingudes.
4. Classificació dels casos en grups segons el nivell detectat.
5. Relacionar la presència de cocaïna i heroïna amb factors físics que actuen sobre la persona, extrets d'un qüestionari adjunt a les mostres de saliva i facilitat per les policies locals on es fa menció de les següents dades:
 - a. constitució física
 - b. estat de les pupil·les
 - c. parla o llenguatge
 - d. coordinació motora
 - e. caminar
 - f. estat anímic
6. Relacionar el nivell de consum detectat de cocaïna i heroïna en funció de diverses variables com poden ser: l'edat i el sexe.

7. Relacionar el nivell de consum detectat de cocaïna i heroïna en funció de les alteracions detectades en l'examen psicofísic.

2-B- Metodologia

L'estudi s'ha fet en el Servei de Laboratori de l'Institut de Medicina legal de Catalunya.

Material i Mètodes

Disseny de la recerca

Estudi transversal analític

L'estudi es duu a terme amb la col·laboració amb el Servei Català de Trànsit en el Servei de Laboratori de l'Institut de Medicina Legal de Catalunya a Barcelona

Selecció de la mostra

Conductors de vehicles a motor sospitosos de conduir sota els efectes de drogues, però sense ser infractors ni accidentats. Van ser escollits subjectivament pels agents de policia. Normalment, les mostres es prenen en zones properes a àrees d'oci, zones urbanes, en horari nocturn i en caps de setmana. En el nostre estudi el dispositiu majoritari utilitzat és el test *Cozart. Els tests s' interpreten *in situ* i en cas de donar positiu, es recull una mostra addicional de saliva per fer la confirmació pel mètode específic.

Grandària de la Mostra:

En principi s'havien de recollir mostres durant l'any 2010 però s'ha considerat fer referència a una mostra més amplia de les salives rebudes a d'Institut de Medicina Legal durant 2007, 2008, 2009 i part de 2010 que van ser positives. S'han seleccionat mostres que apareixien en el context de monoconsum en el test de camp que es va fer a peu de

carretera i que van poder ser confirmades per mètodes específics. Les xifres varien en funció dels controls i actuacions fets per les policies. La selecció de les mostres positives a quantificar es fa de manera aleatòria.

Enquesta de signes clínics

Es realitza un qüestionari als subjectes sobre: l'estat de les pupil·les, la manera de caminar, estat anímic, el llenguatge i la coordinació motora. La valoració es fa de l'1 al 3 de major a menor grau d'intensitat (molt alterat, alterat, normal). En el cas concret de les pupil·les dilatades es va valorar de la següent manera: molt dilatades, dilatades, normal i contretes.

La complementació del qüestionari és realitza pels agents que recullen les mostres. Els qüestionaris no estaven prèviament validats encara que ja s'han aplicat en un important grup de població a Catalunya. Hi ha diferents tests per aquesta finalitat que han estat publicats a la literatura com es comenta en el treball de Engelgart (Engelgart, Sliwka, 2006) encara que tampoc es considera que estiguin validats.

Test de camp: Cozard DDS

Hem tractat dels test comercialitzats i avaluats en el Projecte ROSITA I i II amb diferents resultats. El nostre estudi s'ha fet amb el test Cozart System de detecció de drogues Cozart DDS, que permet realitzar la detecció de drogues *in situ* mitjançant una única presa de mostra de saliva. El sistema Cozart DDS utilitza un procediment basat en un immunoassaig per realitzar el cribratge de drogues. La lectura dels resultats pot venir realitzada visualment o amb un aparell lector. Speedy et al van testar el dispositiu en 134

subjectes consumidors de drogues i en 137 individuals lliures de drogues. El temps mig de recollida de la mostra va ser de 34 segons pels individus lliures de droga i de 44 segons pels consumidors de drogues. El volum mig recollit va ser de 0,34 ml. No van ser utilitats cap mena d'estimulants de la producció de saliva. Els estudis de recuperació van indicar que l'amfetamina, delta9-THC, cocaïna, metadona , metamfetamina, morfina i temazepan estaven en xifres superiors al 90% en l'elució del col·lector. L'estudi conclou que Cozart DDS és un mecanisme adequat per a la recollida de saliva en carretera i que aconseguix una ràpida recol·lecció en relació al temps empleat. (Speedy et al, 2007) Amb anterioritat una altra variant del Cozart DDS System, Cozart Rapiscan, va ser avaluat en el context de les drogues d'abús en carretera.

Test Cozart DDS





Test Cozart DDS 801 (Bioscience Laboratories Ltd. United Kingdom 2006). Detall de lectura del Test.

El test, comercialitzat per a la detecció de drogues d'abús en saliva, és una prova d'immunoassaig que detecta la presència de les següents drogues d'abús: amfetamines, metamfetamines, cocaïna, opiàcies (6-monoacetilmorfina) y cànnabis (delta⁹ tetrahidrocannabinol). Incorpora un hisop per a l'obtenció de saliva que s'introdueix en la cavitat bucal fins a la seva saturació. Tot seguit s' introdueix en una solució tampó que també ve proporcionada en el kit Cozart; s'agita la barreja y es deixa caure en el test homogèniament en cada carril assignat a cada droga. La lectura del test en aquest cas es òptica y s' interpreta com positiu per una determinada droga quan existeix absència de una línia de color a la mateixa, d'acord amb les especificacions establertes pel fabricant. La presència d'una línia de control indica d'adequada dispersió de la mostra a través d' una membrana de nitrocel·lulosa y la correcta dissolució del anticòs. La lectura es realitza en 5 minuts. En els casos positius al test Cozart® se va recollir una mostra addicional de saliva per a confirmació mitjançant un tub d'assaig de plàstic que el kit porta incorporat per aquest fi.

Els límits de detecció (LOD) del test Cozart®, establerts pel fabricant s' exposen en la Taula 1. La sensibilitat (S), especificitat (E) y precisió (P) del test per cada analit, establerts pel fabricant s'exposen en la Taula 2.

Analit	LOD
Cànnabis (Δ^9 Tetrahidrocannabinol)	31 ng/ml
Cocaïna	30 ng/ml
Opiacis (6 Monoacetilmorfina)	50 ng/ml
Metamfetamina	50 ng/ml
Amfetamina	50 ng/ml

Taula 1: Límits de Detecció (LOD) d' analits en el Test Cozart®

Analit	Sensibilitat	Especificitat	Precisió
Cànnabis (Δ^9 tetrahidrocannabinol)	90,7%	99,6%	98%
Cocaïna	96%	99,6%	98,9%
Opiacis (6-Monoacetilmorfina)	97,7%	99,6%	98,8%
Metamfetamina	95,1%	100%	99,3%
Amfetamina	92,3%	100%	98,4%

Taula 2: Sensibilitat, Especificitat y Precisió del Test Cozart

Com es pot veure per a la cocaïna i opiacis els paràmetres de sensibilitat i especificitat són molt alt i comparables a altres tests d'immunoassaig que també detecten drogues d'abús en saliva amb bona sensibilitat i especificitat. Cozart DDS pot ser comparat amb ROCHE DAT test on la sensibilitat i especificitat van ser > del 94% (Crooks C, Brown S, 2010)

Confirmació dels assaigs al laboratori

Hi ha moltes tècniques d'anàlisi i confirmació de drogues d'abús per mètodes de cromatografia de gasos- masses o de líquids acoblada a masses. Es poden consultar en qualsevol tractat. Com el publicat recentment per Frich i cols (Fritch D et al, 2009) i el de Concheiro i cols (Concheiro et al, 2008, Concheiro et al, 2010).

Al laboratori de l'Institut de Medicina Legal de Catalunya hem seguit la tècnica i metodologia que consta en els nostres procediments normalitzats de treball i que s'ha validat d'acord al gran número de mostres que s'han analitzat al llarg d'aquests anys.

Bàsicament consisteix :

A): Extracció de les salives segon la metodologia

B): Preparació per a l'anàlisi al cromatògraf de gasos masses.

Les mostres positives a alguna droga es van analitzar per cromatografia de gasos i espectrometria de masses (CG-EM, Varian 4000. California. 2006).

Els límits de detecció (LOD) i de quantificació (LOQ) de les anàlisis confirmatoris van ser: cànnabis y cocaïna LOD 2,5ng/ml, LOQ 10 ng/ml y per a opiacis, amfetamines i metamfetamines LOD 5ng/ml, LOQ 20 ng/ml.

Les concentracions de cocaïna i opiacis expressades en 6 MAM obtingudes en la quantificació, es classificaren en tres grups segons el valor de la cocaïna i heroïna obtinguts: baix, mitjà, alt i molt alta.

Les condicions de cromatografia s'exposen en la Taula 1

Taula 1: Drogues analitzades i procediments utilitzats en Cromatografia de Gases i Espectrometria de masses (MS/MS).

Drug Target	Ionization	Waveform Type	Excitation Width (V)
Cocaine	EI ^a	Non resonant	45.0
6-MAM	EI ^a	Resonant	1.0

^a Electronic Impact.

Els límits de detecció i quantificació pels analits considerats s'exposen en la Taula 2

Taula 2: Valors dels límits de detecció (LOD) i de quantificació (LOQ) pel l'anàlisi de la GC-MS/MS

Drogues	GC/MS-MS	
	LOD (ng/ml)	LOQ (ng/ml)
Cocaïna	2.5	10
6-MAM	5	20

Referent als opiacis, els opiacis van ser analitzats per cromatografia de gasos-masses però en mètode de full-scan, no de masses-mases una de les tècniques electives en els procediments de cromatografia de gasos . La droga confirmada en nostre estudi va ser la 6-Monoacetilmorfina (6-MAM) ja que va ser l'analit que més reproductibilitat aportava a l'estudi pel test Cozart.

ANÀLISI ESTADÍSTIC

L'anàlisi s'ha fet amb el programa SPSS per a Windows versió 11.5. Les variables considerades són: edat, sexe, cocaïna, opiacis, (concentració de cocaïna, concentració de opiacis (6 MAM)) , constitució física, llenguatge, estat d'ànim, caminar, coordinació motora i estat de les pupil·les En las variables quantitatives edat , concentració de cocaïna i concentració d'opiacis s'ha calculat la mitja, la mitjana, la desviació estàndard, el màxim, mínim el IC i el error estàndard.

En les variables qualitatives, signes clínics i sexe s'ha calculat la freqüències i s'han categoritzat en grups d'acord a les següents graus: 1, 2, 3, (constitució física, estat de les pupil·les, coordinació motora, llenguatge, caminar i estat d'ànim) . Les variables

concentració de cocaïna i opiacis també s'han categoritzat en quatre graus. S'exposen aquestes dades en la taula 1

Les variables categòriques qualitatives s'han classificats en els grups :

Constitució física	1=corpulent,2= mitja, 3= menut
Estat de les pupil·les	1= molt dilatades, 2=dilatades, 3=normal 4=contretes
Llenguatge	1= molt alterat, 2=alterat,3=normal
caminar	1= molt alterat, 2=alterat,3=normal
Coordinació motora	1= molt alterat, 2=alterat,3=normal
Estat d'ànim	1= molt alterat, 2=alterat,3=normal
Concentració cocaïna	1=alta, 2= mitja, 3=baixa
Concentració opiacis (6-MAM)	1=alta,2=mitja,3=baixa

Les variables quantitatives cocaïna i opiacis es van categoritzar en quatre grups , de menys a més concentració

Cocaïna	Concentració
baixa	0,07 mg/l
mitja	0,07-0,38 mg/l
alta	0,38-2 mg/l
Molt alta	> 2 mg/l

Les concentracions d'opiacis (6-MAM) es van categoritzar en quatre grups i els següents valors de menys a més concentració:

6 -MAM	Concentració
baixa	0-0,05 mg/l
mitja	0,05-0,30 mg/l
alta	0,3-1,5 mg/l
Molt alta	>1,5 mg/

S'ha calculat el grau d'associació entre les variables quantitatives concentracions de cocaïna i opiacis codificades en forma categòrica i les variables qualitatives, signes clínics codificats com s'ha exposat anteriorment mitjançant probes de χ^2 .

2-C-Resultats

Es relacionaran els resultats dels anàlisis confirmatoris practicats durant 2007, 2008, 2009 i 2010 ja que disposaven de la casuística i considerem que la mostra és més representativa .

Les dades procedeixin de mostres de saliva dels anys següents. Durant l'any 2010 l'estudi est` s tancat al número 611 de mostra rebuda .

Any 2007	N= 330
Any 2008	N=1303
Any 2009	N=1224
Any 2010	N= 611 (tancat en aquest punt)
<u>TOTAL</u>	<u>3468</u>

Aquest número és el total de mostres rebudes en l'Institut de Medicina Legal per a confirmació de resultats positius en test de camp a drogues (cànnabis, cocaïna, opiacis, amfetamines i metamfetamines).

S'exposen les xifres trobades en aquestes mostres corresponents als anys esmentats.

Distribució de drogues en les mostres rebudes en l'Institut de Medicina Legal de Catalunya

	Haixix	Cocaïna	Opiacis	Amfetamines
Any 2007	54	6	2	12
Any 2008	728	750	155	207
Any 2009	710	646	137	183
Any 2010	359	389	31	22

SEXE	%
Home	93,5
Dona	5
No consta	1,5

Total	1851	1791	325	424
-------	------	-------------	------------	-----

D'un total de 200 mostres hem pogut quantificar una mostra de **154 mostres de cocaïna, 115 d'opiacis**. En 77 casos estan representades ambdues drogues .

Resultats de les variables qualitatives:

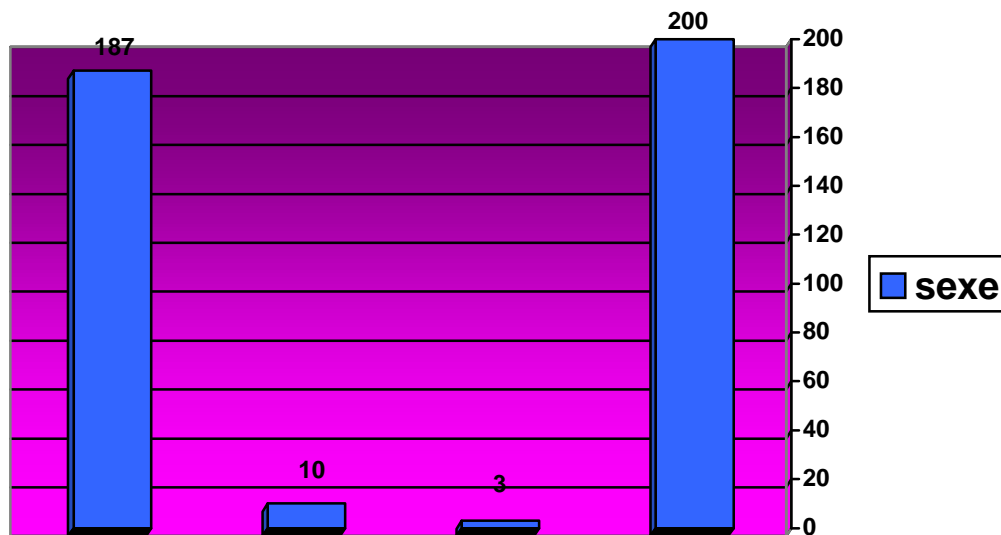
Sexe, constitució física, estat de les pupil·les, coordinació motora, llenguatge, caminar i estat d'ànim s'exposen a continuació en les gràfiques 1-7

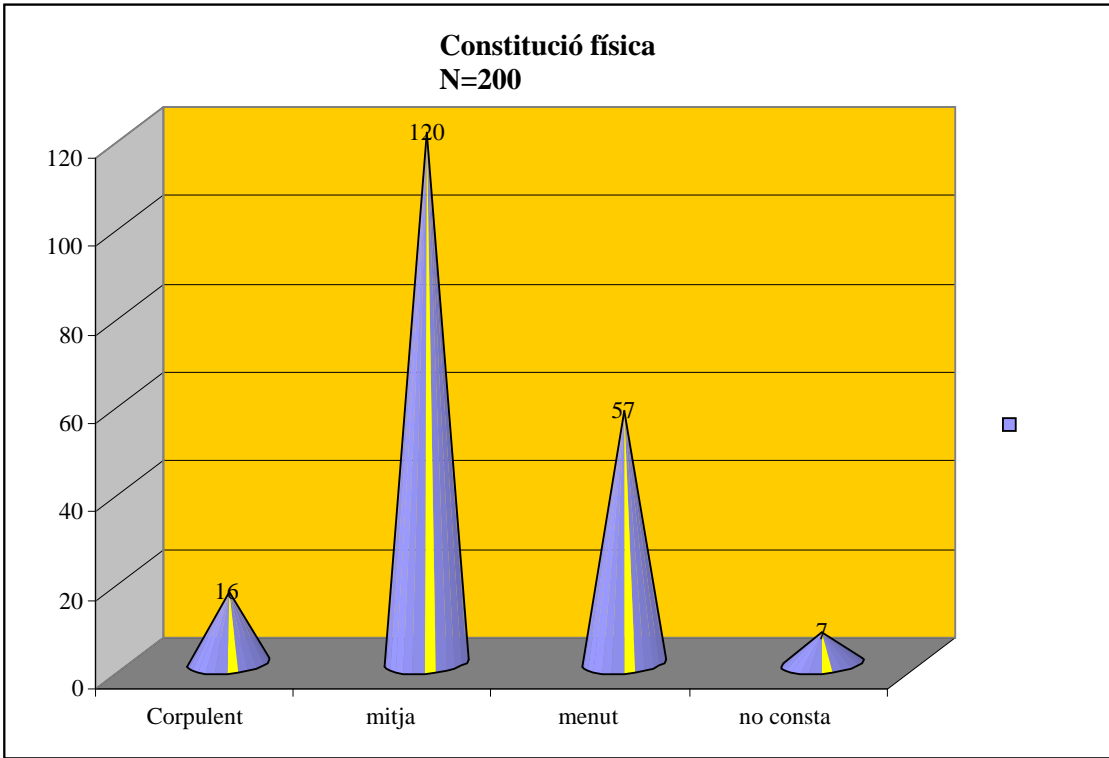
Taula

SEXE	%
Home	93,5
Dona	5
No consta	1,5

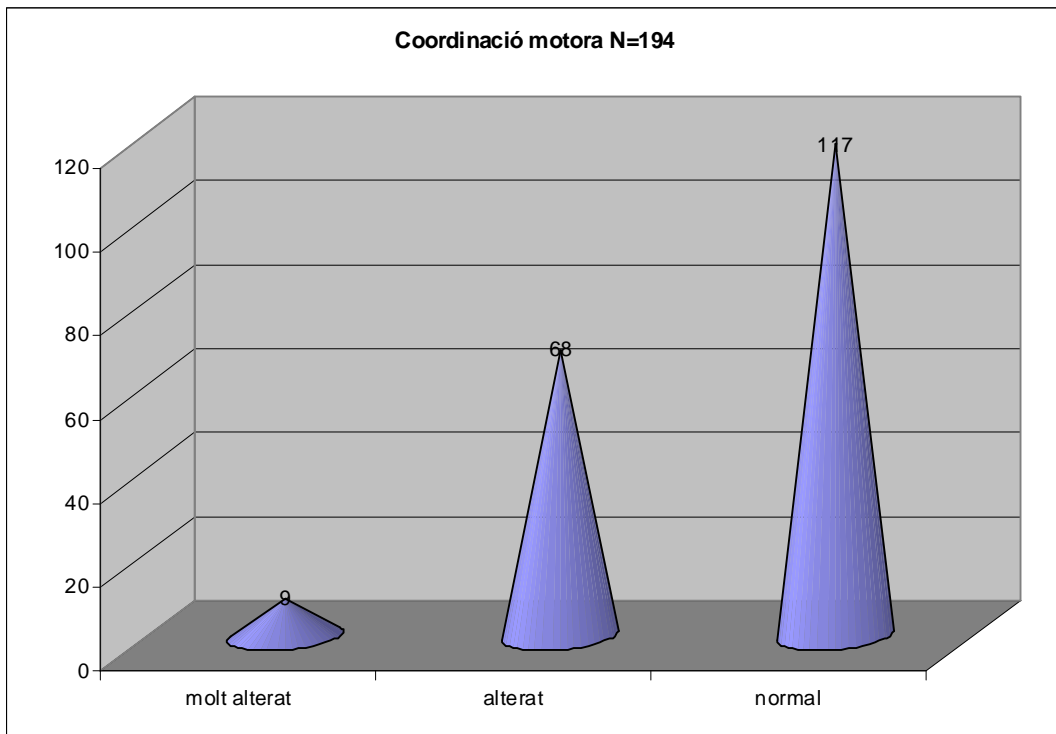
Gràfiques 1 i 2

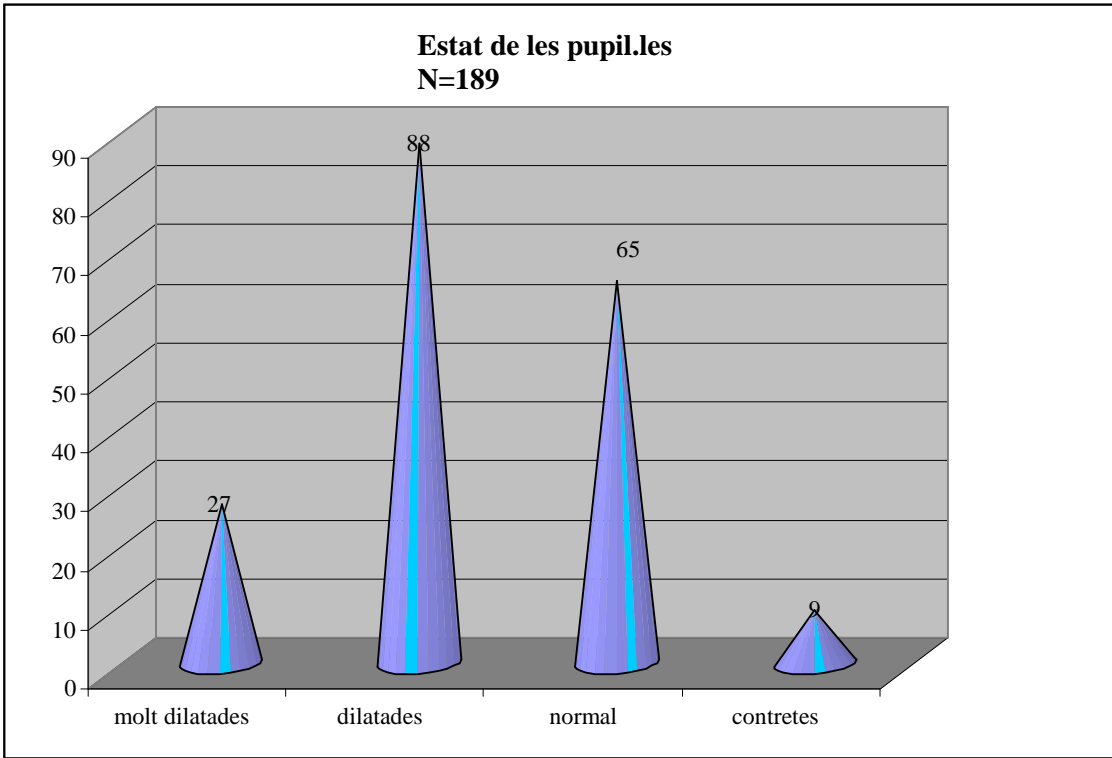
Distribució del sexe de la població



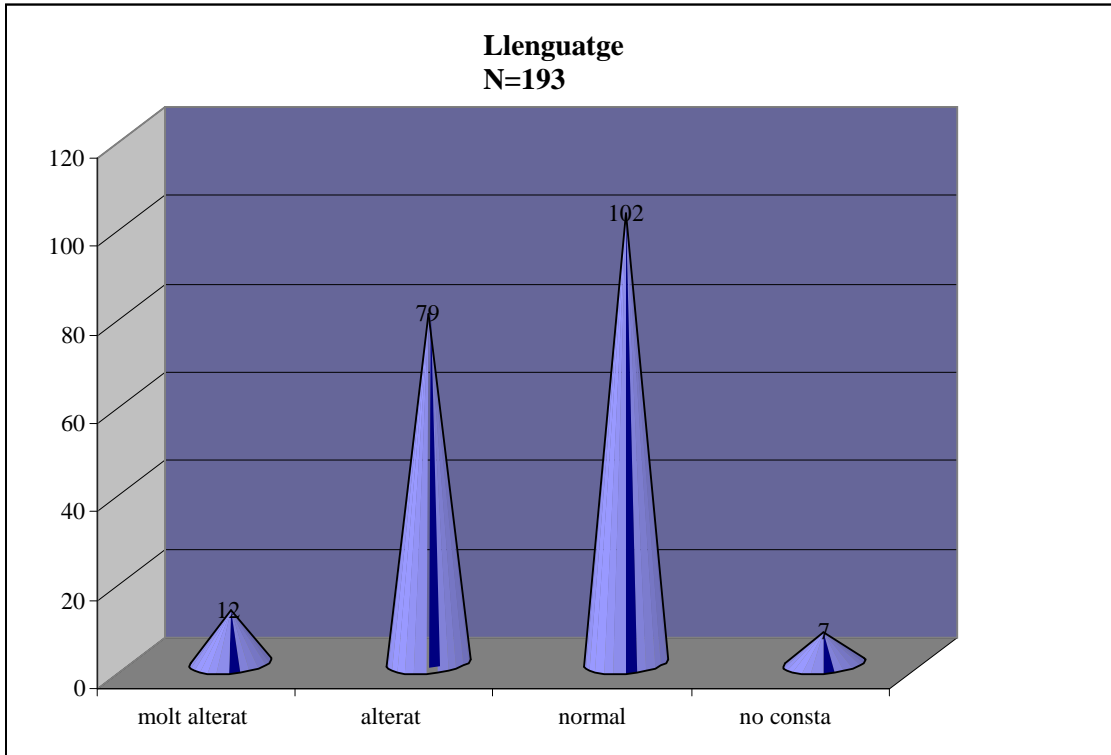


Gràfica 3 i 4

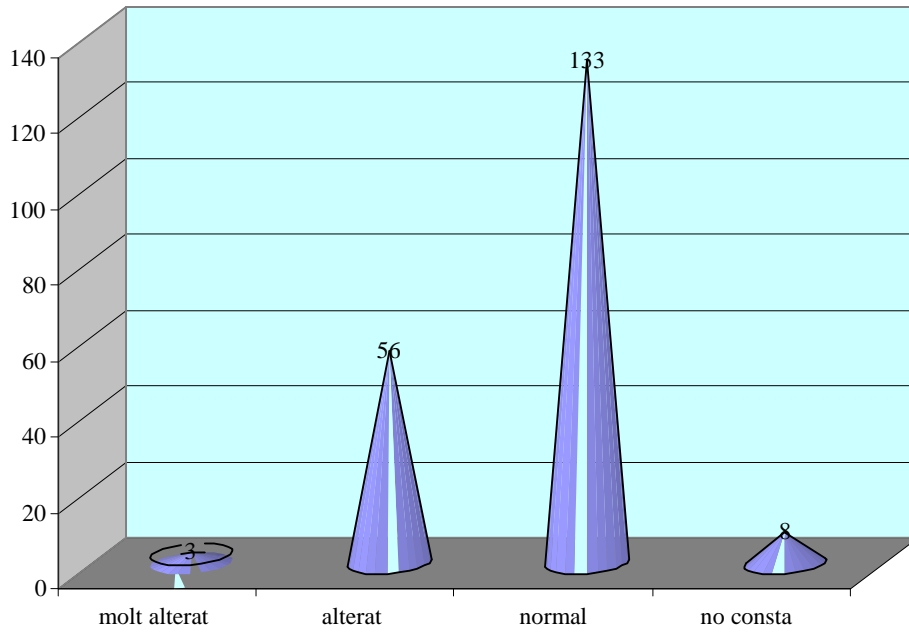




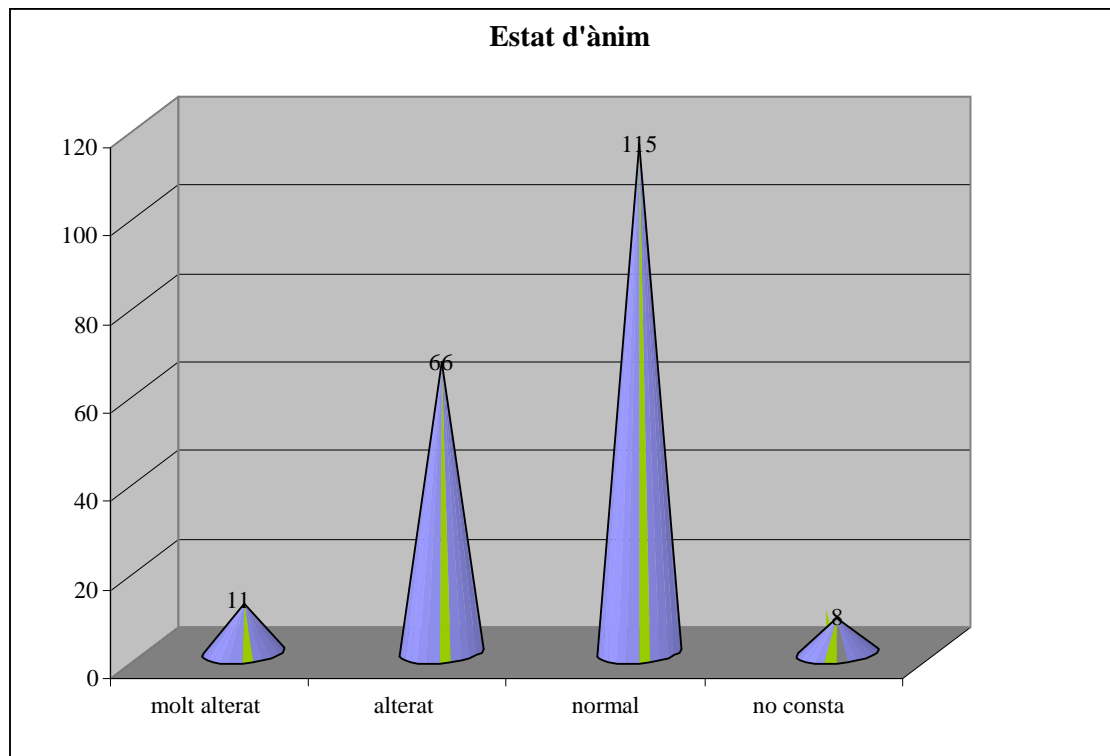
Gràfica 5 i 6



Caminar
N=192

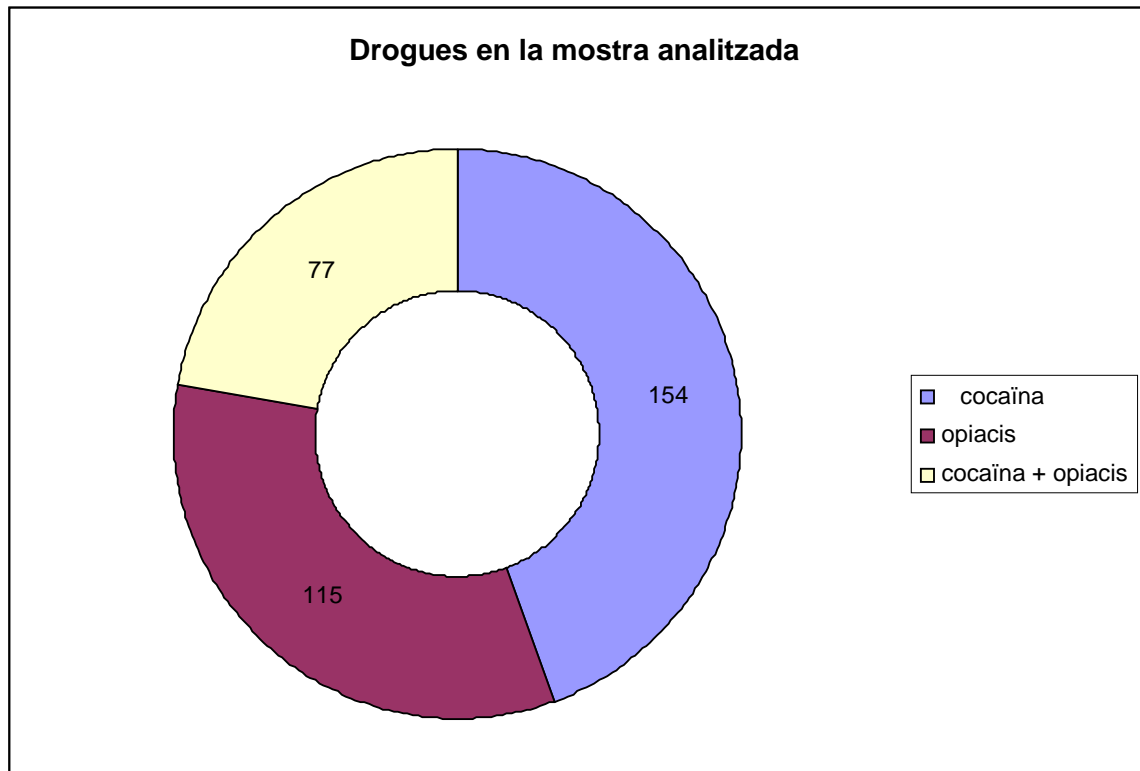


Gràfica 7

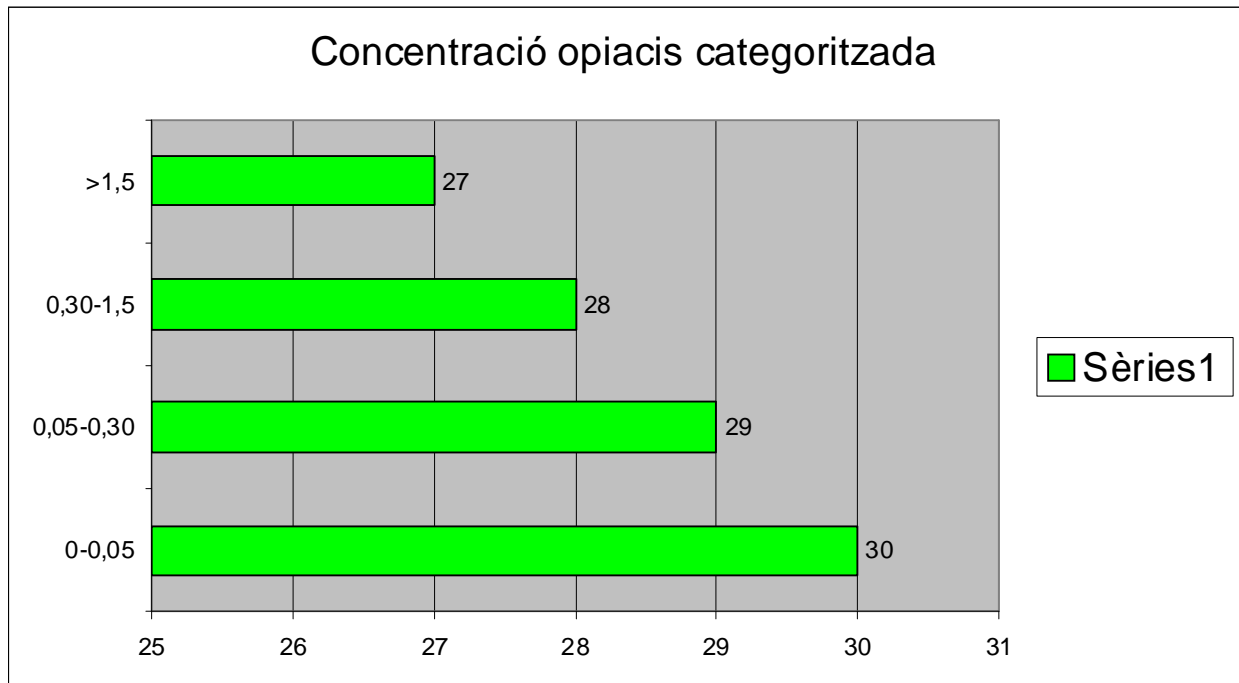


El número de mostres on es va confirmar cocaïna, opiacis i cocaïna més opiacis s'exposen en la gràfica següent

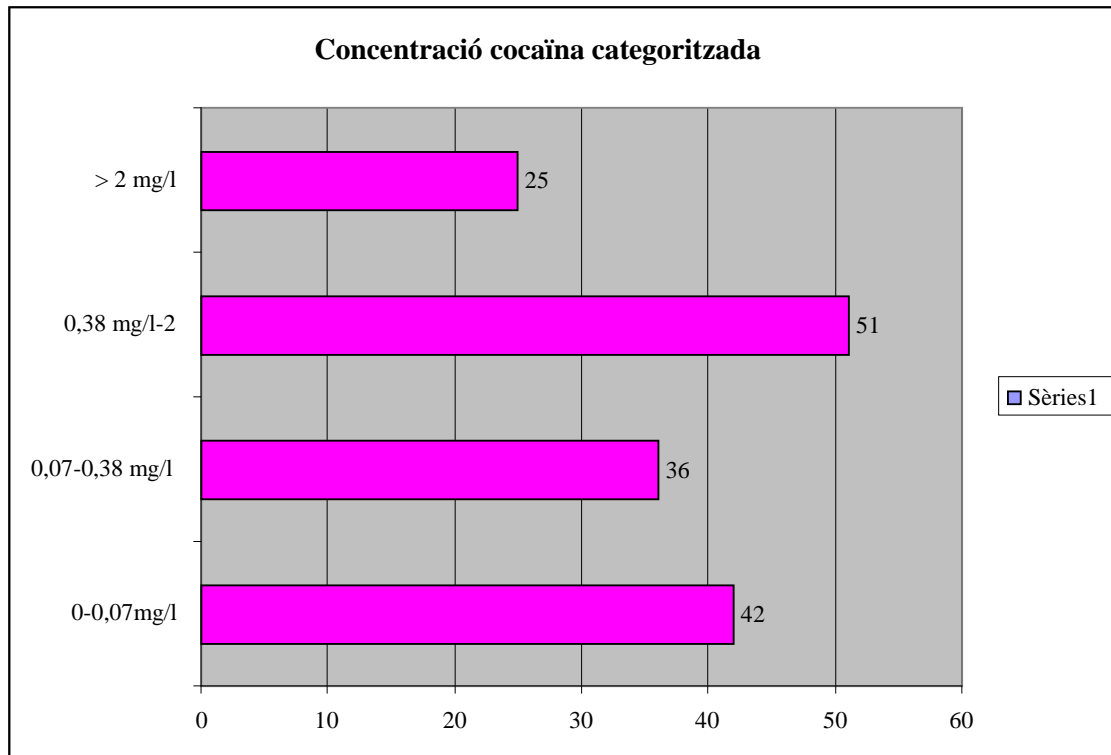
Gràfica 8



La concentració de cocaïna i opiacis categoritzada s'exposa a continuació



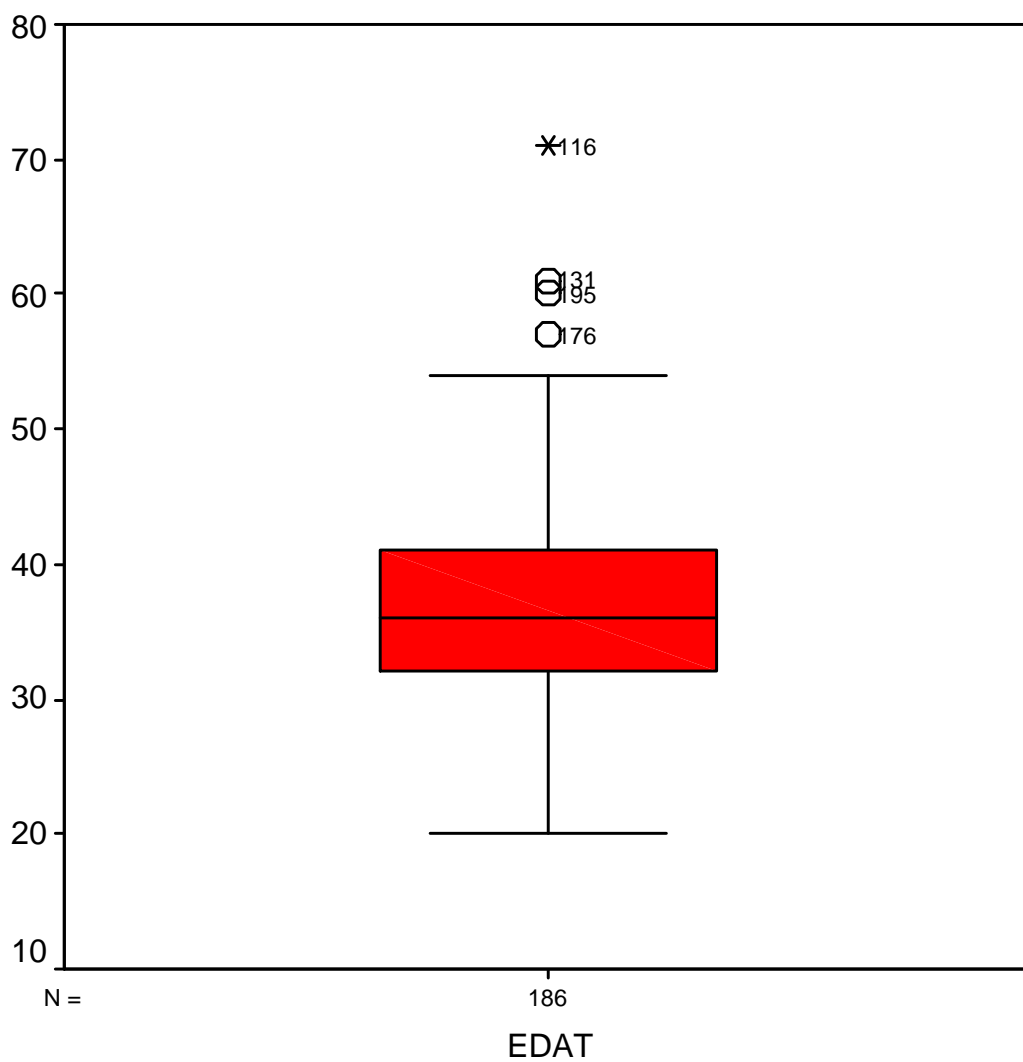
Concentració de cocaïna i freqüències de casos/concentració



Resultats de les variable quantitatives:

Edat:

mitja	IC 95%	Mitjana	Desviació estàndard	Màxim	Mínim	Rang
36,7	34,28-35,63	36	7,554	61	22	39

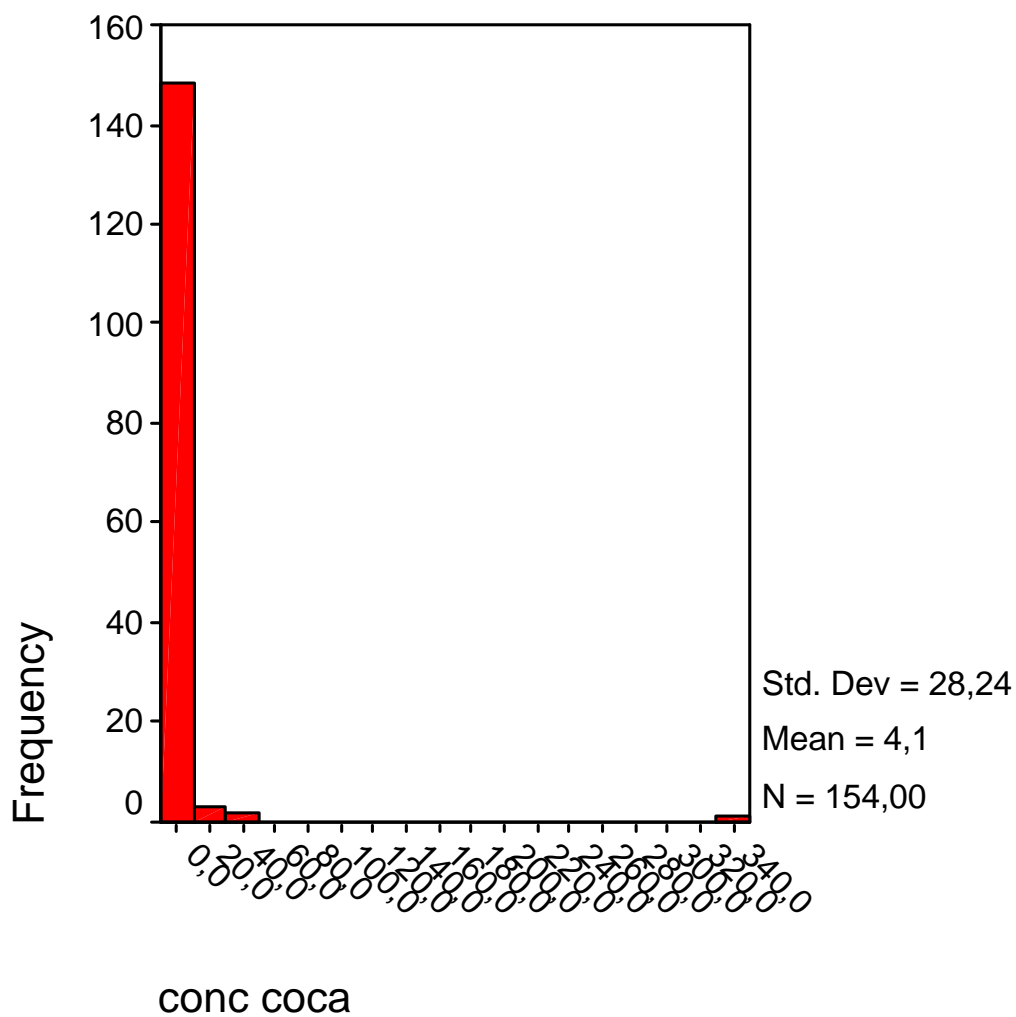


boxplot de la distribució de la edat en la mostra

Resultats de la concentració de cocaïna

mitja	IC 95%	Mitjana	Desviació estàndard	Màxim	Mínim	Rang
4,1225	-3,739- 8,6190	0,3801	28,244	345,64	0,01	345,63

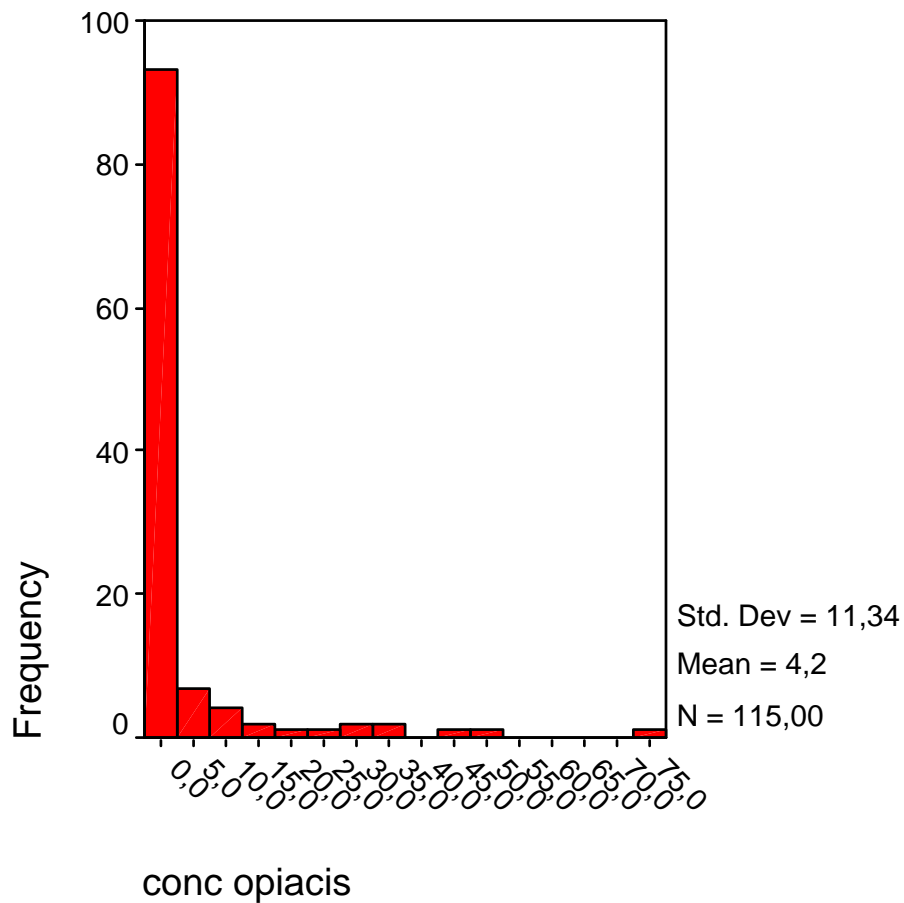
Histogram



Resultats de la concentració de opiacis (6-MAM)

mitja	IC 95%	Mitjana	Desviació estandard	Màxim	Mínim	Rang
4,2162	2,1220- 6,3103	0,2973	11,3364	77,17	0,01	77,17

Histogram



Associació de variables: Probes de Chi².

Cocaïna/signes clínics

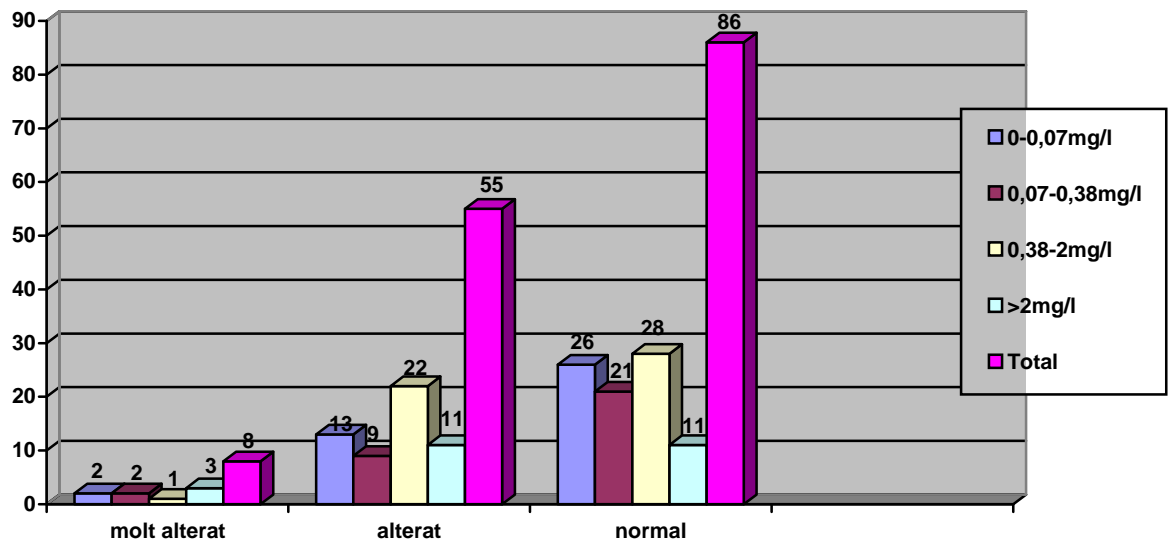
	Chi²	Significació
Cocaïna-Estat pupil·les	8,686	0,301
Cocaïna-Coordinació motora	7,461	0,83
Cocaïna-llenguatge	6,072	0,158
Cocaïna-estat d'ànim	6,524	0,110
Cocaïna-caminar	4,001	0,807

Associació de variables: Probes de Chi².

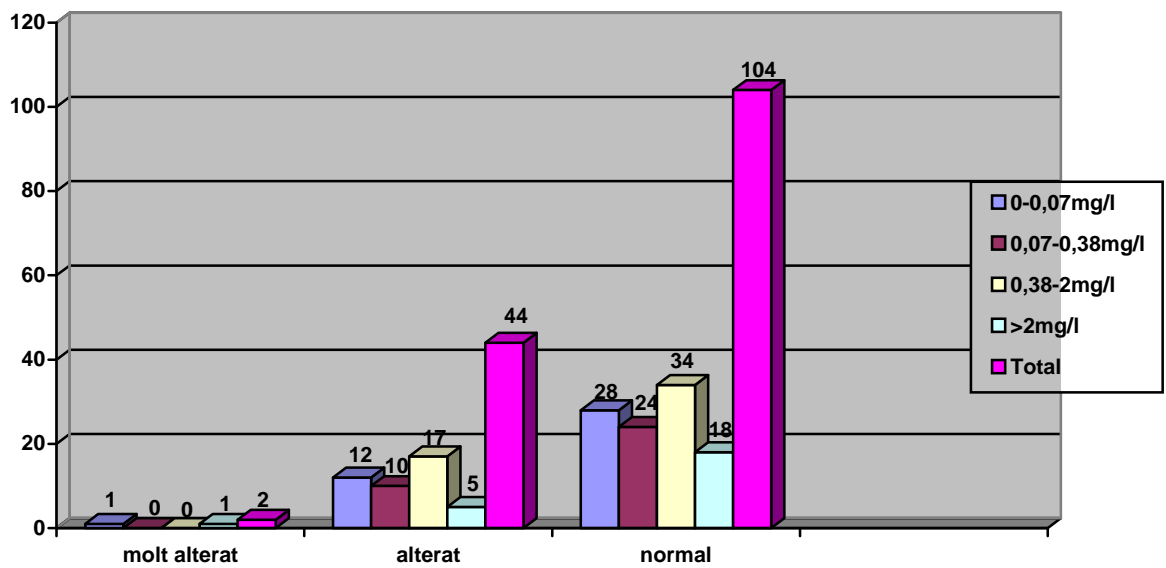
Opiacis/signes clínics

	Chi²	Significació
Opiacis-Estat pupil.les	3,814	0,221
Opiacis-Coordinació motora	13,534	0,935
Opiacis-llenguatge	15,909	0,006
opiacis-estat d'ànim	16,238	0,319
Opiacis-caminar	10,954	0,750

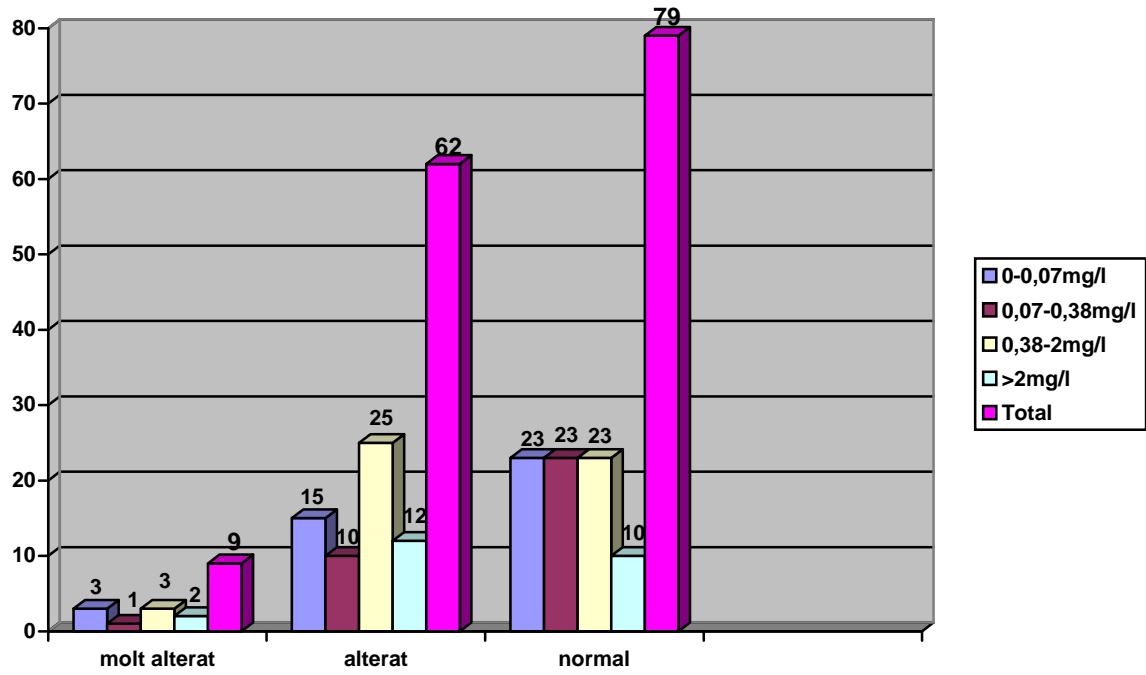
Distribució concentració cocaïna i estat d'ànim



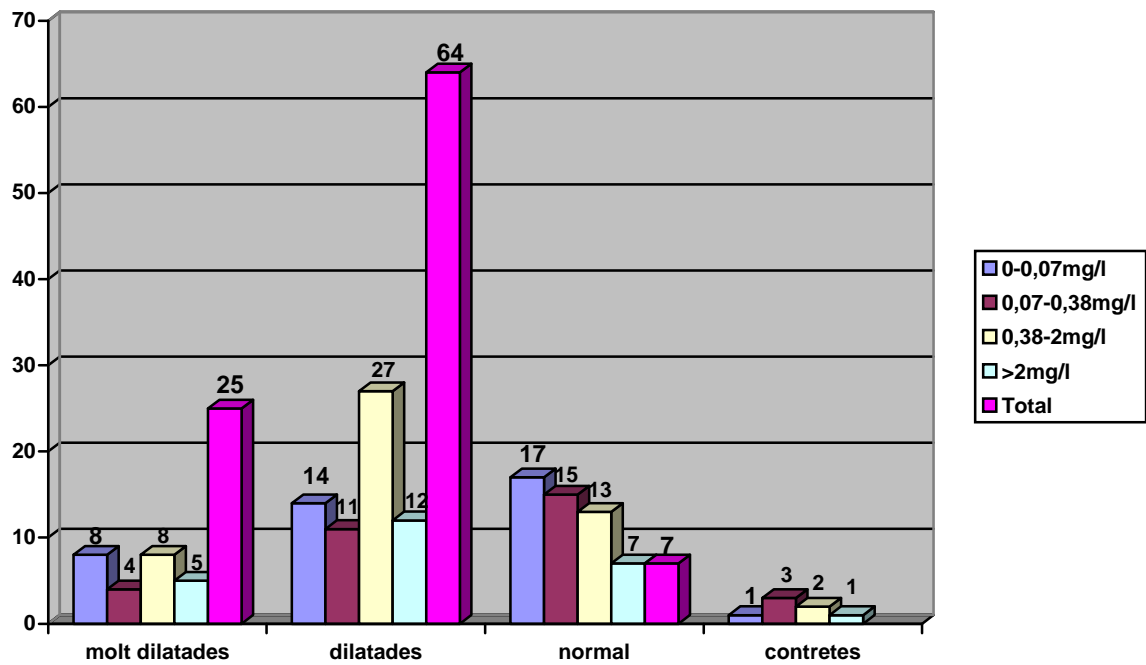
Distribució concentració i caminar



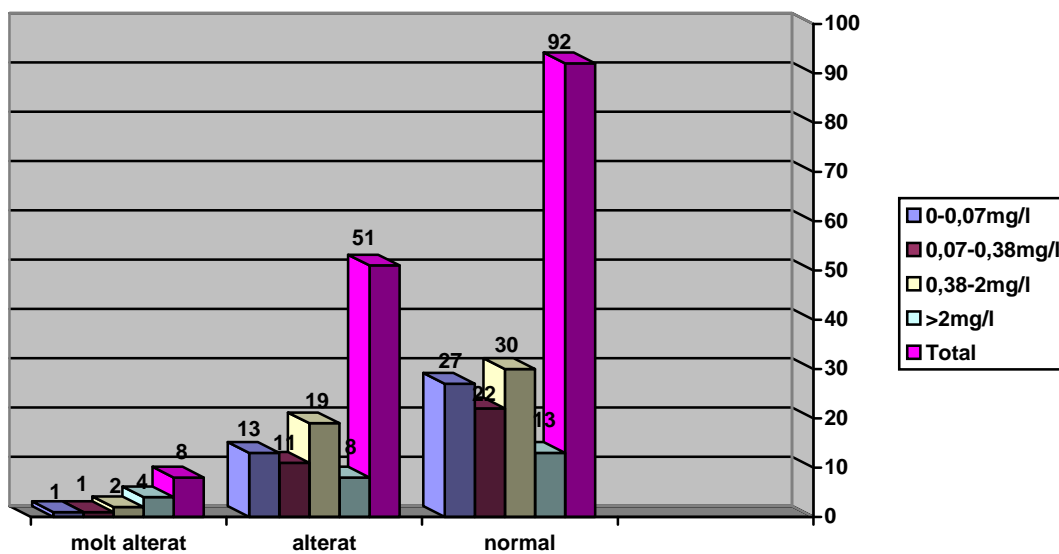
Distribució concentracions cocaïna i llenguatge



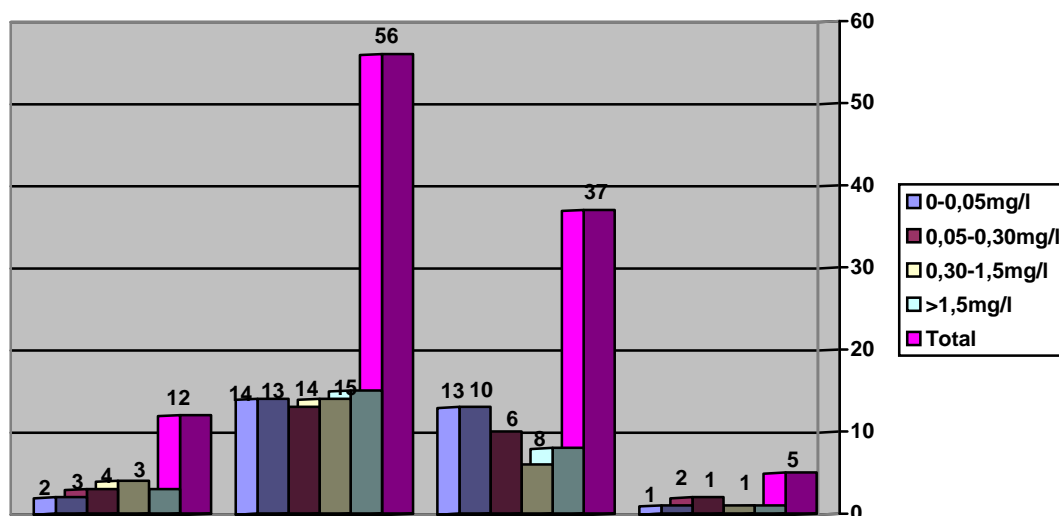
Distribució concentracions cocaïna i estat pupil·les



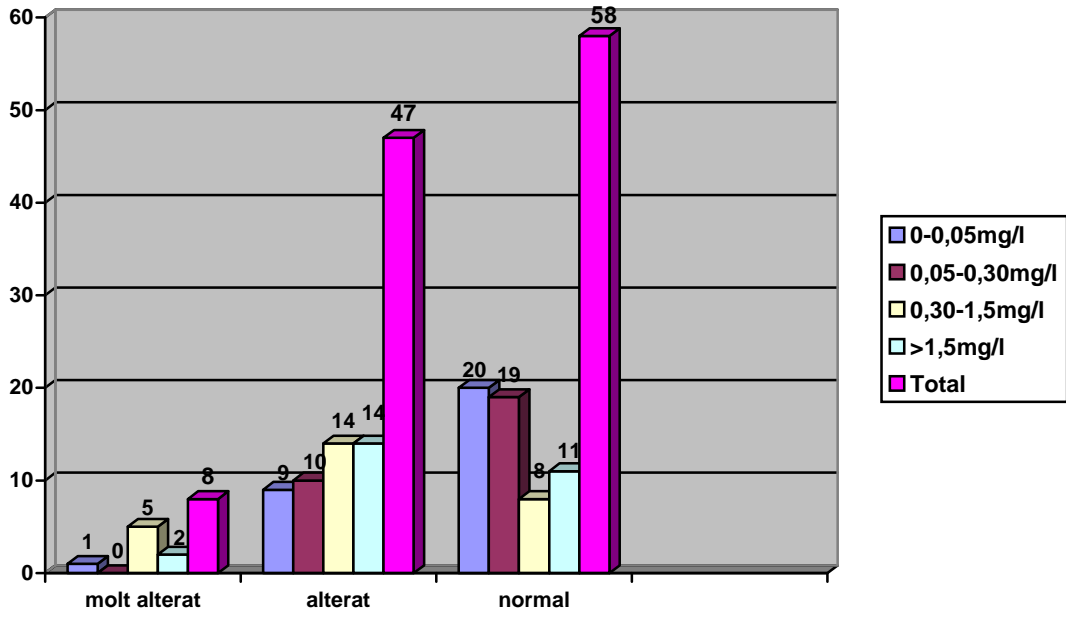
Distribució concentracions cocaïna i coordinació motora



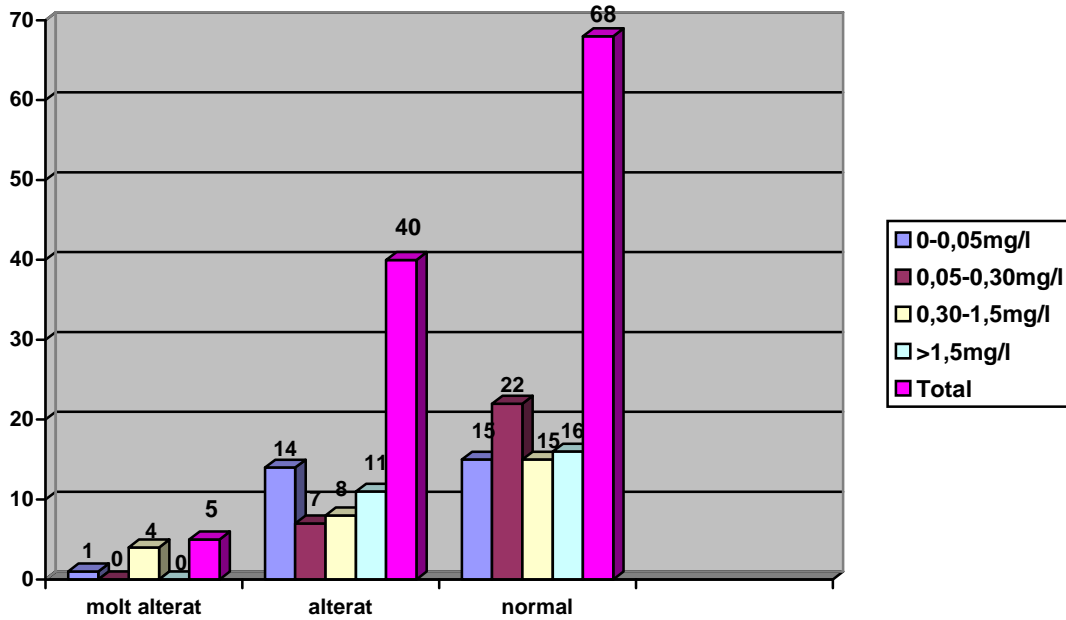
Distribució concentracions opiàcis i estat pupli.les



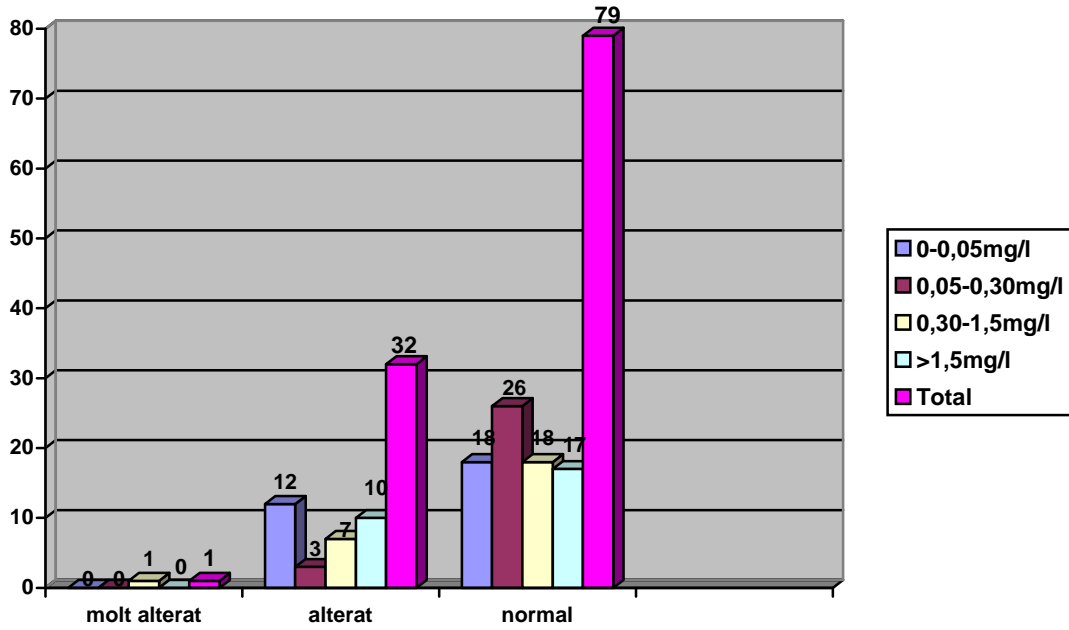
Distribució concentracions opiàcis i llenguatge



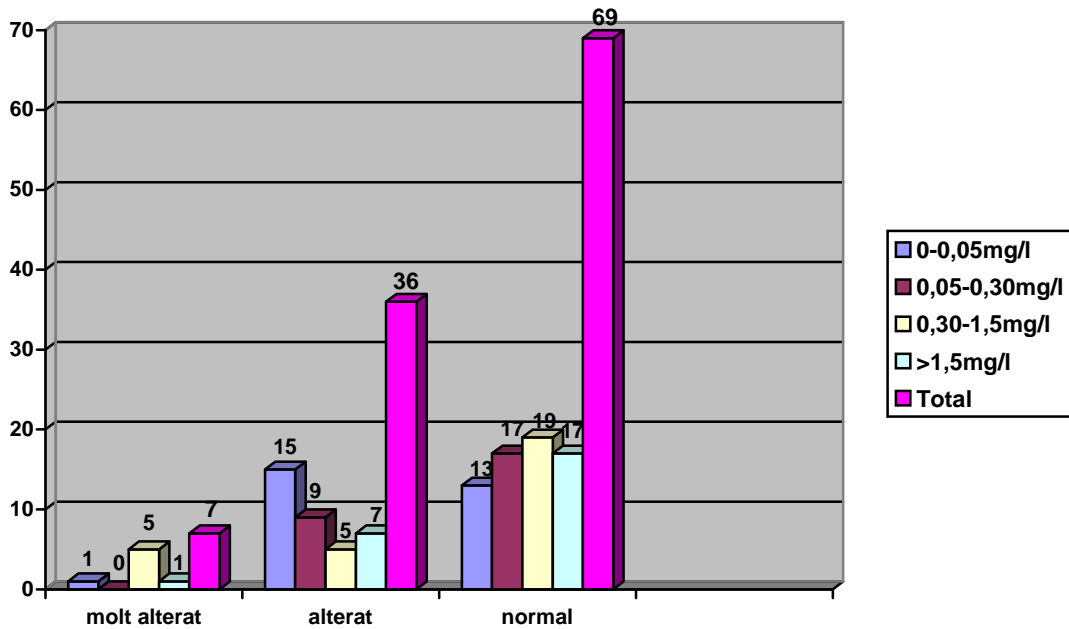
Distribució concentracions opiàcis i coordinació motora



Distribució concentracions opiàcics i caminar



Distribució concentracions opiàcics i estat d'ànim



3ª Part

3-A Discussió

En el present estudi sobre la presència de drogues d'abús, cocaïna i opiàcids en conductors amb la sospita de conduir sota els efectes de les drogues, la cocaïna i opiàcids es van quantificar en una proporció del 8,5% del total de mostres positives a cocaïna i el 35,3% del total de mostres positives a opiàcids. S'ha d'indicar que no s'han confirmat totes les mostres positives per dificultats tècniques o de manca de mostra per la qual cosa no poden donar dades de prevalença fiables.

Del total de mostres rebudes en el temps indicat, 3468, corresponen a mostres positives en el test de camp a altres drogues, no considerades en l'estudi (cànnabis, amfetamines) ja que no va ser l'objectiu la quantificació d'aquestes drogues encara que hem donat dades de la informació numèrica que indica la magnitud de la acció policial.

La edat dels consumidors està en 36,7 anys, es a dir, es tracta de consumidors joves encara que altres estudis indiquen uns límits més baixos d'edat, 29,1 anys en el treball de Musshoff dut a terme en mostres de sang on es va a analitzar la cocaïna i benzoilecgonina en una població de conductors. En general hi ha una dominància molt important del gènere masculí el que és similar a la majoria d'estudis .

La prevalença de cocaïna en l'estudi de Mussohoff i Madea, és 0,1-8,4%, més alta que en altres estudis (Jones, Holmgren, 2008)

Els objectius de l'estudi eren quantificar les resultats positius a cocaïna i opiàcids concretament la 6 MAM. Les concentracions de cocaïna són similars a les trobades en sang en l'esmentat estudi de Musshoff (mitjana 0,379 mg/l vs.0,381 mg/l en nostre estudi

) altres treballs troben mitjanes més baixes , 0,050 mg/l (Smink et al, 2001) i 0,05mg/l (Augsburger et al, 2005). Jones et al (2008) van trobar una mitjana de la concentració de cocaïna de 0,07 mg/l. Encara que no és la mateixa matriu ja que en aquests estudis es tracta de sang ens pot aportar informació de la correlació ja comentada al llarg del nostre estudi entre sang i saliva, un dels problemes encara no ben establert. S'observa que pot haver una gran variabilitat entre les ràtios i concentracions de diverses drogues entre saliva i sang. Concretament relatiu a la cocaïna i opiacis es va trobar una relació saliva:sang de 22 (rang 4-119) i de morfina de 2 (rang 0,8-6) en un treball dut a terme per Wille i col (Wille i col, 2010). La mostra es va obtenir de conductors on es sospitava la conducció sota els efectes de les drogues i van ser preses per les policies de Bèlgica, Alemanya, Finlàndia i Noruega dins del context del projecte Rosita 2. Les conclusions del treball són que no és possible fer un càlcul creïble referent a les concentracions en sang derivat dels esmentats valors .

Un dels problemes més importants en la valoració de les drogues d'abús en general en saliva es establir la seva correlació amb les valors en sang a la fi d'interpretar uns resultats que permeten establir la concordança i per tant acceptar que el subjecte es trobi sota la influència de les drogues. Un d'aquests treballs (Gjerde et al, 2010) van analitzar les ràtios en mostres procedents de pacients en tractament psiquiàtric i en altres procedents de conductors sospitosos de conduir sota els efectes de drogues. Les mostres es van analitzar per a diferents drogues i medicaments entre els quals estaven els opiacis. La distribució de les drogues en els diferents analits va ser molt ampla i no va permetre estimar correlacions creïbles entre sang i saliva. Per a la morfina la ràtio de concentració entre saliva i sang va ser 1.9.

El que sí podem indicar és que la presència de la cocaïna i 6-MAM en saliva indica un consum recent per part del subjecte ja que encara no s'han metabolitzat i també un consum crònic.

El nostre estudi aporta dades en un grup de població que considerem important. A la literatura hi ha estudis publicats que mostren les diferències i característiques de cada població en relació a la conducció de vehicles. En United Kingdom es va avaluar una ampla mostra de 8679 salives amb resultats positius per drogues d'abús, procedent de 635.000 mostres obtingudes durant 2004-2006 and dividides en dos grups corresponents a llocs de treball i tractaments o procediments legals. La cocaïna estava present com única substància en el 17,3% de la mostra o amb el metabòlit benzoilecgonina. En el grup dels opiacis la morfina, codeïna i la 6 acetilmorfina estaven presents: 6-MAM i morfina en el 77,5%, heroïna en el 19%. L'estudi aporta importants dades i nova informació sobre la freqüència, concentració de drogues i metabòlits en saliva (Cone et al, 2007)

En l'àrea de Queensland, en Austràlia una mostra de 781 conductors va participar de forma voluntària en el Random Breath Testing (RBT). El 3,5% es va confirmar com positiu i dins d'aquest grup les drogues més freqüents eren el cànnabis (n=13) i les amfetamines (n=11). Encara que també es va investigar la presència de heroïna i cocaïna no tenia la importància de les drogues esmentades; també és de destacar que és una xifra més alta en la conducció sota els efectes de les drogues ((3,5%) que sota els efectes de l'alcohol (0,8%). (Davey et al, 2007).

La detecció d'aquests grups de població que condueixin sota els efectes de les drogues depèn de les estratègies dels agents de la policia i hi ha diferències entre els països.

Hem de remarcar que en relació als efectes clínics observats en els subjectes en la nostra mostra, no hi ha diferències significatives entre les concentracions de cocaïna i opiacis i els

signes clínics estudiats, només hi ha un valor significatiu entre el llenguatge i els opiacis però no creiem que es pugui valorar amb fiabilitat. En les dades aportats per les policies que rebre'n la informació ja destaquem que la majoria dels subjectes puntuen en el grup "normal" tan en relació amb la cocaïna i amb els opiacis. S'ha de destacar que es possible la existència d'altres substàncies que contraresten els efectes excitants o sedants de la cocaïna i opiacis respectivament, com són l'alcohol, benzodiazepines o altres drogues o fàrmacs no avaluats.

No hi ha clara relació concentració-efectes tal com també es considera en el treball de Mussoff referent a la cocaïna. En general la correlació entre els signes físics i alteracions s'espera que és millor que amb la orina. Toennes et al en Alemanya han descrits els efectes captats per la policia i els exàmens físics del conductors investigats (Toennes et al, 2005). Altres autors coincideixin en que generalment hi ha policonsums i això fa difícil detectar els efectes deguts a una sola droga, per exemple a la cocaïna. Alcohol i drogues sedants són freqüentment utilitzats per a produir una "baixada" en els casos d'una estimulació molt forta deguda a la cocaïna. Aquestes trobades en els usuaris de la cocaïna són descrites en els Nertherlands (Smink et al, 2001, Jones, 2007) Considerant altres substàncies com les amfetamines no va trobar relacions entre consum d'amfetamines i alteracions en els subjectes.

The Drug Concentrations and Driving Impairment basat en el meeting de la NIDA en 1983 va destacar que les concentracions de drogues en fluids eren de valor limitat per establir les alteracions dels subjectes i que no és comparable al etanol i es comenta la necessitat de fer més investigacions (NIDA 1983). En novembre 2002 la legislació americana relativa a drogues i conducció va indicar en quins estats es permetia la saliva com espècimen per l'anàlisi (DUID 2002) HI ha treballs que relacionen les alteracions derivades del cànnabis i la concentració en la escala "feel drug", el test de substitució de símbols digitals i el ritme cardíac (Huestis et al, 1992) . Referent a la cocaïna, en un treball, es va trobar correlació entre concentració i les escales de sensacions "Goodness Scale, "Rush scale", efectes psicotomimètics i rang del pols (Cone et al, 1998). La duració dels efectes farmacològics, diàmetre de la pupila, ritme cardíac subjectivo efecte of "high" o d'efecte de les drogues

generalment va ser el mateix o més curt que el temps de detecció de la cocaïna en saliva (cutt-off de 25ng/ml.) (Cone et al, 1997) Per a la morfina també es va detectar una relació entre les concentracions de morfina, mida de les pupiles i comportament (Cone, 1990). Hi ha algun treball que va aplicar mesures objectives de valoració del diàmetre de la pupila en relació amb els efectes de consum o no de substàncies psicoactives i la habilitat d'una conducció segura. El sistema va ser la utilització de la pupilografia infraroja com mètode de mesura. 41 subjectes sans i 105 sota la influència de drogues o psicofàrmacs van ser exposats a diferents estímuls lluminosos i testada el reflex pupil·lar a la llum usant la tecnologia infraroja. Hi va haver diferències significatives entre les persones control i el grup de subjectes sotmesos a la influència de les drogues o medicació. Es va concloure que el mètode podia ser útil i aportava un indicador fiable del consum previ de drogues o psicofàrmacs i es considera que podia ser un objecte de rutina a utilitzar per la policia en el futur dins del cribatge habitual (Monticelli et al, 2010).

Es de molt interès el recent article de Mussoff, ja comentat, que també fa una comparació entre resultats positius de cocaïna i benzoilecgonina en plasma i deficiències en comportament psicofísics. En 51.5% de casos positius per substàncies similars a la cocaïna i benzoilecgonina es va trobar també un resultat positiu per la cocaïna. Quan es van trobar ambdues substàncies (concentració mitja de cocaïna 0,8365 mg/L), la concentració de benzoilecgonina va ser significativament més alta (mitja 0,669mg/L) que quan va ser comparada amb casos amb simple detecció de benzoilecgonina (mitjana de 0,209 mg/l $p= 0,001$). En 72 casos sense detecció de altres drogues els usuaris de cocaïna semblaven més excitats i estimulats fins a la intervenció de la policia, en particular quan la cocaïna era present en la sang (17,8%). Així mateix en els rapports de la investigació mèdica es va registrar un efecte més bé estimulants (25% versus 3,6% sedats). Quan només havia una sola determinació de benzoilecgonina es van descriure

efectes estimulants (19%) al mateix temps que efectes sedants (14,)%). Les relacions entre la concentració i els efectes no van poder ser establertes. Realment es van registrar més peculiaritats amb la presència simultània de cocaïna que amb l'única determinació de benzoilecgonina.(Musshoff , Madea , 2010). Es conegut que la existència de cocaïna i benzoilecgonina de forma simultànies es pot relacionar amb el fet de que el consum de droga es va fer durant un curt temps abans de l'extracció de la mostra de sang. Això té un valor important als efectes de valorar els consums i els efectes que produeixen en el subjecte, atès que la benzoilecgonina no és una substància activa sobre el sistema nerviós central i la seva presència indica un consum de fa un cert temps. En el nostre cas no hem tingut l'objectiu de quantificar la benzoilecgonina al no ser una substància activa i a més a més , en saliva es detecta més la substància "mare" cocaïna que no els metabòlits.

Referent al test de cribratge utilitzat, Cozart DDS System és un bon test per a la determinació qualitativa i orientativa de drogues d'abús en saliva ja que el % de confirmacions és molt elevat encara que sempre s'hagin de confirmar els resultats. Hi ah algun treball que ha utilitzat Cozart DDS per a la determinació de les drogues d'abús en altre tipus de fluids com l'humor vitri (Arroyo et col, 2008) on va ser testat en 40 mostres d'aquest fluid amb bons resultats.

Els projectes ROSITA van demostrar la necessitat de l'ús de test de drogues en Europa i va donar l'empenta per el desenvolupament de nous dispositius més exactes, específics i sensibles .

Al nostre país, a Catalunya, el Pla de Seguretat viària 2008-2010 exposa els resultats de les actuacions que el Servei Català de Trànsit està fent en relació als controls d'estupefaents quina motivació és de diverses naturaleses: controls preventius, infraccions, simptomatologia i accidents.

Des del 2005 fins al 2009 s'han realitzat a Catalunya 14410 proves de substàncies tòxiques en relació amb la conducció, entre Mossos d'Esquadra i Polícies Locals.

Al any 2009 les mostres de Polícies locals van tenir 2,53% de falsos positius, les mostres del Cos de Mossos d'Esquadra un 9,73% i altres polícies de Catalunya un 7,55% de falsos positius. Això vol dir que els tests orientatius tenen bona resposta en general, encara que sempre sigui preceptiva la confirmació per mètodes exactes de forma qualitativa o quantitativa. Aquesta última ha estat el nostre objectiu però la interpretació està allunyada de poder oferir dades que impliquin actuacions concretes o justifiquin comportaments alterats.

3-B Conclusions i Aplicabilitat pràctica de la recerca

Hi ha diverses conclusions i dades derivades d'interès pràctic. Les probes qualitatives de la presència de drogues d'abús en saliva són d'utilitat en la pràctica legal de detecció de conductors sota la influència de drogues d'abús. La confirmació de les proves orientatives és imprescindible als efectes legals per a garantir que existeix una certesa de la fiabilitat de la prova i dels resultats emesos.

Des de el punt de vista més científic i als efectes d'avaluar la repercussió en els comportaments dels subjectes sotmesos als efectes de les drogues hem de dir que els signes clínics no aporten diferències significatives entre concentracions de cocaïna i opiàcis i alteracions en la conducció la qual cosa coincideix con diversos treballs anteriors.

Una de les limitacions és que els protocols d'aplicació d'alteracions de signes clínics s'ha de validar i tractar de millorar en quant a l'entrenament dels agents implicats en la

avaluació o mitjançant el reconeixement mèdic que s'hauria de fer d'una manera més pautada per evitar el error interobservador al mínim possible. No obstant això i amb independència de l'anterior concepte els efectes clínics poden estar emmascarats per la presència simultània d'altres drogues per la qual cosa és difícil establir correlacions entre concentracions de drogues estimulants o sedants i efectes detectats.

L'estudi no ha pogut establir que les xifres trobades en saliva es correlacionen amb la sang, d'acord a la literatura exposada ja que el nostre estudi no ha comparat ràtios saliva/sang.

La legislació permet sancionar quan el consum es detecta de forma qualitativa i això dóna la possibilitat d'iniciar expedients administratius als consumidors on es detecten les substàncies. En casos de delictes contra la seguretat del trànsit es poden incoar procediments penals amb els resultats de les proves però encara estem allunyats d'establir concentracions de drogues d'abús en saliva com es fa en relació a l'alcohol.

A més a més de les conclusions de l'estudi s'ha tractat d'aportar la informació recollida de nombrosos estudis que han examinat la concentració de drogues en saliva, encara que es considera que n'han de continuar especialment en allò relatiu a la farmacocinètica que pot estar alterada per concomitant ús de drogues o estats de malaltia.

Segons el nostre criteri aquest estudi i altres similars donen informació rellevant i d'utilitat futura en relació a aspectes legals, epidemiològics i socials.

Part Especial

Consideracions Legals

Kadehjian (2005) va publicar una informació sobre els problemes i aspectes legals que afecten a la saliva com mostra d'anàlisi. Dins del marc legal la revisió en 20 països estudiant la utilització de matrius alternatives, indicava que hi havia uns pocs països que específicament mencionaven l'ús de matrius alternatives (United States, Alemanya, Irlanda, Polònia, i la República Checa). Pocs països havien prohibit la col·lecció de matrius alternatives o dispositius de tests de drogues (Cone , 2001) . Existeixen reptes legals per a la utilització de la saliva en la detecció de drogues i s'han avaluat diferents aspectes que clarifiquin el context i marc legal..

Els ítems a considerar en aquests aspectes són:

- Admissibilitat de l'evidència

En els casos legals l'evidència científica s'està utilitzant i l'admissibilitat anirà dirigida cap a si la evidència és creïble per a ser admesa. En les Corts federals de US aquesta evidència es tractada en les regles federals d'evidència de 1975, més allà elaborades per el US Supreme Court in Daubert v.Merrel Dow Pharmaceuticals Inc 579 US 1993

- Col·lecció dels espècimens

També es presenten possibles problemes de presa de mostra. Hi ha diversos mètodes de recollida de les mostres encara que la majoria suposa una expectoració en el tub de plàstic (amb estimulació prèvia o sense) o absorbint directament la saliva de la cavitat oral amb un material absorbent. La SHAMSA responsable dels programes de detecció en llocs de treball ha proposat la primera tècnica per expectoració (SHAMSA 2004).

S'ha de demostrar que qualsevol mètode de recollida no afectarà la integritat del espècimen i del posterior anàlisi. Pot ser que el nivell de drogues pugui estar afectat per el mètode de recollida i acció sobre el ph de la saliva i la partició entre el plasma i saliva (Thompson D i cols, 1987).

Els dispositius de recollida han de passar l'aprovació de la FDA abans de ser introduït en el mercat. Molts dels dispositius utilitzen un buffer i s'ha de demostrar que això no afecta a la mostra i al subsegüent anàlisi. En les regles de la SAMSHA es considera que la saliva es menys susceptible d'adulteració que altres mostres. El procés de recolliment de la saliva pot donar lloc a alteracions en la concentració de la droga. L'estimulació de la saliva amb àcid cítric redueixi la concentració (Kato et al 1993, o'Neal et al, 2009) hi ha problemes de sequedat a la boca que es pot agreujar pel fet de ser sotmès a aquest control. Les concentracions que s'obtenen en saliva són menors que les obtingudes en orina i algunes vegades inclús menors que les obtingudes en plasma. Els factors toxicocinètics són els responsables d'aquest fet.

- estabilitat de les mostres

La mala manipulació i emmagatzemant de les mostres pot afectar a la credibilitat científica. No obstant això pocs estudis han demostrat la estabilitat de les drogues i etanol en saliva en condicions adequades d'emmagatzemament. UN estudi indicava que la cocaïna en saliva és estable (> 90% de recuperació al menys durant 4 dies a 4^ac en diferents contenidors i fins a 7 dies en algun tipus de contenidors sense preservative (Cone , Menchen , 1988)

- Riscs per a la salut al manipular les espècimens

La saliva pot ser una font de infecció i s'han de prendre precaucions en la seva manipulació. No obstant això s'hi la reconegut un baix risc d'infecció . En 1997 en US el Center for Disease Control and Prevention (CDC) va publicar en el Federal Register el "Draft Guidelinee for Infection Control in Health and Care Personnel" on hi ha menció en la saliva nomes pel CMV, HSV, (Mumps and Rabies. Guidelines 2001)

- Cadena de custòdia

La saliva no ofereix diferents camins de tractar la cadena de custòdia que serà la mateixa en relació a la recollida, transport al laboratori, procediments d'anàlisis, emmagatzematge i report de resultats, que en qualssevol altres mostres.

- Credibilitat científica

S'han de tenir els mètodes d'anàlisis i procediments ben establerts . S'ha de recordar que l'anàlisi bioquímic de la saliva es va iniciar fa 150 anys, els primers experiments es van fer a la meitat del segle 19. Els recents congressos internacionals indiquen una activa investigació dirigida a la credibilitat i exactitud, als mecanismes de la presència de drogues en saliva i la correlacions amb els efectes psicològics.

- Interpretació de resultats

Els resultats molt sovint són utilitzat als efectes de saber no només si la droga en saliva està present, si no si això indica un consum recent o passat, si hi ha exposició passiva i la probabilitat d'alteracions en el subjecte. La SAMSHA ha destacat que es coneix menys de la farmacocinètica i disposició de les drogues en saliva comparada amb l'orina

- determinació de probabilitats d'alteracions

Alteracions de qualsevol tipus que s'han de tenir en compte per a la correcta interpretació.

- Decisions legals

En US en els jutjats i procediments la saliva apareix en nombroses ocasions però no està específicament determinada la idoneïtat de la seva utilització per a la realització de test i admissibilitat de les proves encara que hi ha ampla casuística en relació a la seva acceptació.

LEGISLACIÓ

La situació actual no està definida en relació al consum de drogues i la quantificació de les mateixes en saliva i tampoc en sang, però algunes legislacions han establert dades concretes de drogues d'abús en sang per a la sanció de conductors.

En Suïssa hi ha tolerància zero per les drogues il·lícites (THC, morfina, cocaïna, amfetamina, metamfetamina, MDMA y MDEA). D'acord amb aquesta legislació els subjectes poden ser sancionats si existeix una quantitat de cocaïna i morfina >15 ng/ml en sang. Com antecedent un ample estudi, de l'any 2005, va trobar entre 4794 conductors que la droga més representativa va ser el cànnabis, 48% del total, seguida del alcohol 35%, cocaïna 25% i opiacis el 10% i concloeu que la conducció sota els efectes és un serio problema en les carreteres (Senna et als, 2010).

En Suècia on l'alcohol continua sent la droga més representativa també la tolerància zero es va introduir al Juliol de 1999 per a la conducció sota la influència de les drogues (Jones et al, 2009) d'acord amb l'estudi de seguiment fet a aquell país entre 2003-2007. Es va establir la tolerància zero per a la conducció sota els efectes de les drogues i substàncies controlades encara que la concentració d'alcohol estableix uns límits de 0,02 g% (Holmgren et al, 2008).

En USA en Washington State va implementar la tolerància zero per a l'alcohol encara que en altres estats no van ser tan rigorosos (McCartt et al, 2007)

A Europa s'està ja es van a començar a fer proves i es va estudiant la implementació d'aquestes proves en saliva de conductors de tràfic rodat en Bèlgica, Polònia, Finlàndia i Suècia.

Al Regne Unit el UK Railwais and Transport Safety (Act 2003) permet realitzar tests preliminars en conductors si hi ha sospita raonable de consum de drogues d'acord amb uns criteris i especificacions.

En Austràlia la legislació del territori de Victoria en desembre 2004 va establir un nou marc per l'screening d'alcohol i drogues. El nou marc prohibeixi conduir quan metamfetamines, MDMA i delta-9-tetrahidrocannabinol estiguin presents en qualsevol nivells en una mostra del conductor. La policia té la autoritat legislativa per a realitzar el cribratge als conductors per a la presència de MA MDMA i THC en mostres de saliva en la carretera. Hi ha hagut un seguiment dels resultats durant 2 anys des de la implementació de la norma (Boorman M, Owens K, 2009)

La legislació espanyola prohibeix la circulació a tot conductor que hagi consumit drogues tòxiques, estupefaents, o es trobi sota els efectes de medicaments o altres substàncies

que alterin l'estat físic o mental que el facin conduir amb perill. L'obligació a sotmetre's a les proves s'estén a totes les persones que es trobin en situacions anàlogues a les d'investigació de l'alcoholèmia. Aquestes proves consisteixen en el reconeixement mèdic i anàlisis clínics. Aquests últims podran ser sol·licitats pel metge forense, un altre titular experimentat o facultatiu del centre sanitari o Institut mèdic al que hagi estat traslladat el conductor. Aquestes proves poden ser contrastades com en el cas de l'alcohol.

Al nostre país la legislació sobre el consum de drogues encara no és extensa. L'article 379 del Codi Penal recull penes pel que condueixi vehicles de motor o ciclomotors sota la influència de les drogues tòxiques.

Així mateix els articles 27 i 28 del Real Decreto 13/1992 es refereixen a les normes sobre estupefaents i substàncies psicotròpiques. El decret estableix la prohibició de circular per les vies de trànsit a tot conductor que hagi consumit drogues tòxiques o estupefaents o es trobi sota els efectes de medicaments o altres substàncies que alterin l'estat físic o mental que li facin conduir amb perill.

Actualment la recent reforma del Codi penal (2007) que ha entrat en vigor endureix les penes i multes pels conductors que es trobin sota els efectes de l'alcohol i les drogues.

Els resultats definitius permetran avaluar una situació real que pot ser punt de partida per a futurs canvis legislatius, la qual cosa s'està intentant fer en diferents països encara que sigui en una primera etapa.

BIBLIOGRAFIA RELACIONADA AMB EL TEMA

Arroyo A, Amigo A, Carbone T, Mora A, Pinto A, Beltran J, Gaso S. Application of the Cozart DDS System to postmortem screening of drugs of abuse in vitreous humoe. Forensic Toxicology 2009; 27: 1-4.

- Augsburger M, Donze A, Menetrey C, Brossard F, Sporkert F, Giroud C, Mangin P. Concentrations of drugs in blood of suspected impaired drivers. Forensic Sci Int 2005 ;153:11-15.
- Boorman M, Owens K. The Victorian legislative framework for the random testing drivers at the roadside for the presence of illicit drugs: an evaluation of the characteristics of drivers detected from 2004 to 2006. Traffic Inj Prev 2009;10: 16-22
- Bosker W, Huestis M. Oral fluid testing for drugs of abuse. Clin Chem 2009; 55:1910-1931
- Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implicacions for drug therapy. Clin Pharmacokinetics 2000;39:215-231
- Código Penal 1995. Editorial Civitas. Madrid 1995
- Concheiro M, Castro A, Quintela O, Cruz A, Lopez-Rivadulla M. Determination of illicit and medicinal drugs and their metabolites in oral fluid and preserved oral fluid by liquid chromatography- tandem mass spectrometry. Anal Bioanal Chem 2008;39:2329-2338.
- Concheiro M., de Castro A, Quintela O, Cruz A, López-Rivadulla M. Confirmation by LC-MS of drugs in oral fluid obtained from roadside testing. Forensic Science International 170 (2007) 156-162.
- Concheiro M, Gray T, Shakleya D, Huestis M. High- throughput simultaneous analysis of buprenorphine, methadone, cocaine, opiates, nicotine, and metabolites in oral fluid

by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2010 ;398:915-924.

- Cone E, Hillsgrove M, Darwin W. simultaneous measures of cocaine, cocaethylene, their metabolites and "crack" pyrolysis products by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem* 1994;40:359-374
- Cone E. testing human hair for drugs of abuse. Individual dose and time profiles of morphine and codeine in plasma, saliva, urine, and beard compared to drug-induced effects on pupils and behaviour. *J Anal Toxicol* 1990;14:1-7
- Cone E, Clarke J, Tsanaclis L. Prevalence and disposition of drugs of abuse and opioid treatment drugs in oral fluid. *J Anal Toxicol* 2007;31:424-433
- Cone E, Huestis M. interpretation of oral fluid tests for drugs of abuse. *Ann NY Acad Sci* 2010;1098:51-103
- Cone E, Menchen S. Stability of cocaine in saliva. *Clin Chem* 1988;34:1508
- Cone E, Oyler J, Darwin W. Cocaine disposition in saliva following intravenous, intranasal and smoked administration. *J Anal Toxicol* 1997;21:465-475
- Cone E, Weddington W. Prolonged occurrence of cocaine in human saliva and urine after chronic use. *J Anal Toxicol* 1989;13:65-68
- Cone E, Kumor K, Thompson L, Sherer M. Correlation of saliva cocaine levels with plasma levels and with pharmacologic effects after intravenous cocaine administration in human subjects. *J Anal Toxicol* 1988;12:200-206
- Cooper G, Wilson L, Reid C, Main L, Hand C evaluation of the Cozart RapiScan drug test system for opiates and cocaine in oral fluid. *Forensic Sci Int.* 2005;150:239-43.
- Crooks C, Brown S. Roche DAT immunoassay. sensitivity and specificity testing for amphetamines, cocaine and opiates in oral fluid. *J Anal Toxicol* 2010;34:103-109

- Crouch D, Walsh J, Cangianelli L, Quintela O. laboratory evaluation and field application of roadside oral fluid collectors and drug testing devices. *Ther Drug Monit* 2008;30:188-195.
- Dams R, Choo RE, Lambert WE, Jones H, Huestis MA Oral fluid as an alternative matrix to monitor opiate and cocaine use in substance-abuse treatment patients. *Drug Alcohol Depend.* 2007;87:258-67.
- Daubert V, Merrell Dow Pharmaceutical Inc.,509 U.S.579,1993
- Davey J, Leal N, Freeman J. Screening for drugs in oral fluid:illicit drug use and drug driving in a sample of Queensland motorists. *Dru Alcohol Rev* 2007;26:301-307
- Drummer O. Review: pharmakocinetics of illicit drugs in oral fluid. *Forensic Sci Int* 2005;150:133-142
- DUID. The Walsh group. Driving inder influence of drugs legislation in the United States 2002
- Engelgarrdt P, Siwka K. Methods of preliminary evaluation of psychophysical skills of drivers. *Arch Med Sadowej Kryminol* 2006;56.31-8.
- Fritch D, Blum K, Nonnenmacher S, Haggerty B, Sullivan M, Cone E. Identification and quantification of amphetamines, cocaine, opiates and phencyclidine in oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2009;33:569-577
- Federal Rules of Evidence, Pub L. 93-595,88 Stat.1926,28 U.S.C. app.1976.
- Gjerde H, Christophersen A, Moan I, Yttredal B, Walsh J, Normann P et al. Use of alcohol and drugs by Norwegian employees: a pilot study using questionnaires and anlysis of oral fluid. *J Occup Med Toxicol* 2010;5:13

- Gjerde H, Mordal J, Christophersen A, Morland J. Comparison of drug concentrations in blood and oral fluid collected with the intercept sampling device. *J Anal Toxicol* 2010;34: 204-9
- Goesaer A, Pli K, Veramme J, Verstraete A. Analytical evaluation of a rapid onsite oral fluid drug test. *Anal Bioanal Chem* 2010;396:2461-2468
- Guidelines for Testing Drugs Under International Control in hair, Seat and Saliva. United Nations Office for Drugs and Crime Prevention. New York 2001
- Holmgren A, Holmgren P, Kugelberg F, Jones A, Ahlner J. High Re-arrest rates among drug-impaired drivers despite zero-tolerance legislation. *Accid Anal Prev* 2008;40:534-540
- Huestis M, Dickerson S, Cone E. Can saliva THC levels be correlated to behavior? In: Abstract book- American Academy of Forensic Sciences, Fittje Brothers Printing, Colorado Springs 1992:190
- Ingsathit A, Woratanarat P, Anukarahanonta T, Rattanasiri S, Chatchaipun P, Wattayakorn K. Prevalence of psychoactive drug use among drivers in Thailand: a roadside survey. *Accid Anal Prev* 2009;41:474-478.
- Jenkins A, Oyler J, Cone E. Comparison of heroin and cocaine concentrations in saliva with concentrations in blood and plasma. *J Anal Toxicol* 1995;19:359-374.
- Jones AW. Age and gender related differences in blood amphetamine concentration in apprehended drivers: lack of association with clinical evidence of impairment. *Addiction*.2007;102:1085-91
- Jones A, Holmgren A, Kugelberg F. Concentrations of cocaine and its major metabolite benzoylecgonine in blood samples from apprehended drivers in Sweden. *Forensic Sci Int* 2008;177:133-139

- Jones A, Kugelberg F, Holmgren A, Ahlner J. Five-year update on the occurrence of alcohol and other drugs in blood samples from drivers killed in road-traffic crashes in Sweden. *Forensic Sci Int* 2009;186: 56-62
- Jufer R, Walsh S, Cone E, Sampson-Cone A. Effect of repeated cocaine administration on detection times in oral fluid and urine. *J Anal Toxicol* 2006;30:458-462
- Jufer R, Wstadik A, Walsh S, Levine B, Cone E. Elimination of cocaine and metabolites in plasma, saliva and urine following repeated oral administration to human volunteers. *J Anal Toxicol* 2000;
- Kadhejian L. Legal issues in oral fluid testing. *Forensic Sci Int* 2005;150:151-160
- Kato K, Hills Grove L, Weinhold D, Gorelick W, Darwin W, Cone E. Cocaine and metabolite excretion in saliva under stimulated and nonstimulated conditions. *Clin Chem* 1993;39:481-487; 24:467-477
- Kauert G, Moeller M, Maurer H, Steinmeyer S, Toennes S. Statistical evaluation of analytical findings from corresponding blood and oral fluid taken at the roadside. *Ann Toxicol Anal* 2002;14:226
- Kidwell D, Holland J, Athanasis S. Testing for drug of abuse in saliva and sweat. *J Chromatographic B: Biomed. Sci* 1998;713: 111-135
- Krüger H, Schultz E; Mageri H. The German roadside 1992-1994. Saliva analysis from an unselected driver population: licit and illicit drugs, in: CN: Kloeden, A.J. Wada, McLean Eds. *Alcohol, Drugs and Safety- T'95NHMRC Road Accident Research Unit, University of Adelaide, Adelaide* 1995:55-62
- Leute R, Ullman E, Golstein A. Spin immunoassay of opiate narcotics in urine and saliva. *J Am Med Assoc* 1972;221:1231-1234
- Ley Orgánica 15/2007 de 30 Noviembre que modifica la Ley Orgánica 10/1995 de 23 de Noviembre del CP en materia de seguridad vial.

- López-Rivadulla M, Concheiro M, Castro A, Quintela O, Cruz A 2006. In: Verstraete A, Raes Ed ROSITA “ Project, Final Report. Academia. Ghent
- Malamud D, Tabak L. Saliva as a diagnostic fluid. Ann N.Y. Acad Sci 694. 1993.
- McCartt A, Blakman K, Voas R. Implementation of Washington State’s zero tolerance law: patterns of arrests, dispositions and recidivism. Traffic Inj Prev 2007;8: 339-345
- Monticelli F, Priemer F, Hitzl W, Keller T. Pupil function as an indicator for being under the influence of central nervous system-acting substances from a traffic – medicine perspective. Med Sci Law;50: 75-83
- Moolchan E, Cone E, Wstadik, Huestis M, Preston K. cocaine and metabolite elimination patterns in chronic cocaine users during cessation: plasma and saliva analysis. J Anal Toxicol 2000;24:458-466
- Morgan D, McLeal A . Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. Un update. Clin Pharmacokinet 1995;29:307-391
- Musshoff F, Madea B. Cocaine and benzoilecgonine concentrations in fluorinated plasma samples of drivers under suspicion of driving under influence. Forensic Science Int 2010;67-72.
- NIDA. Consensus report. Droga concentrations and driving impairment. Consensus development Panel. JAMA 1985;254:2618-2621
- .O’Neal C, Crouch D; Rollins D; Fatah A. the effects of collection methods on oral fluid codeine concentrations J. Anal. Toxicol 2000;24:536-542
- Pehrsson A, Blencowe T, Vimpari, K, Impinen A, Gunnar T; Lillsunde P. Performance evaluation of the DrugWipe((R)) 5/5 + on-site oral fluid screening device. Int J Legal Med 2010 julio 23.
- Pla de Seguretat Viària 2008-2010. Servei Català de Trànsit. Generalitat de Catalunya

- Randall C. Baselt, Ph.D. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, Seventh edition 2004: 256-259
- Reglamento 1992. 13/1992 de 17 de Enero del Reglamento general de Circulación.
- SAMSHA. Department of Health and Human Services Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Proposed revisions to Mandatory Guidelines for federal Workplace Drug testing Programs, 69 FR 19673. 2004.
- Samyn N, Verstraete A, van Haeren C, Kintz P . Analysis of drugs of abuse in saliva . Forensic Sciences Rev 1999;11:1-19
- Schramm W, Craig P, Smith R, Berger G. Cocaine and benzoilecgonine in saliva, serum and urine. Clin Chem 1993;39:481-487
- Schramm W, Smith R, Craig P, Kidwell D. drugs of abuse in saliva: a review: J Anal Toxicol 1992;16:1-9
- Senna M, Augsburger M, Aebi B, Brielmann T, Donzé N, Dubugnon J, et al. First nationwide study on driving under the influence of drugs in Switzerland. Forensic Sci Int 2010;198: 11-6
- Smink B, Hotman B, Dijkhuizen A, Lusthof k, de Gier J, Egberts A et al . The concentration of oxazepam and oxazepam glucuronide in oral fluid, blood and serum after controlled administration of 15 and 30 mg oxazepam. Br J Clin Pharmacol 2008, 66:556-560
- Smink B, Ruiters B, Lusthof K, Zweipfenning P. Driving under the influence of alcohol and/or drugs in the Netherlands 1995-1998 in view of the German and Belgian legislation. Forensic Sci Int 2001;120:195-203

- Speedy T, Baldwin D, Jowett G, Gallina M, Jehanly A. Development and validation of the COZart DDS oral fluid collection device. *Forensic Sci Int* 2007;170:117-120
- Thompson L, Yousefnejad D, Kumor K, Sherer M, Cone E. Confirmation of cocaine in human saliva after intravenous use. *J Anal Toxicol* 1987;11:36-38
- Toennes S, Kauert G, Steinmeyer S, Moeller M. Driving under the influence of drugs – evaluation of analytical data of drugs in oral fluid , serun and urine and correlation with impairment symptoms. *Forensic Sci Int* 2005;152:149-155
- Toennes S, steinmeyer S, maurer H, moeller M, kauert G. screening for drugs of abuse in oral fluid-correlation of analysis results with serun in forensic cases. *J Anal Toxicol* 2005;29:22-27.
- UK Rail Transport Safety Act of 2003.
- Vearrier D, Curtis J, Greeberg M. Biological Testing for drugs of abuse. *EXS* 2010;100:489-517
- Ventura M, Pichini S, Ventura R, Zuccaro P, Pacifici R, de la Torre R. Stability of principal illicit drugs in oral fluid: preparation of reference materials for for external quality assesment schemes. *Ther Drug Monit* 2007;29:662-665
- Verstraete A 2000. ROSITA: Roadside testing assesment (ROSITA contract No.DGVII PL 98-3032. Ghent university. Ghent
- Verstraete A. Oral fluid testing for driving under the influence of drugs. history, recent progress and remainig challenges. *Forensic Sci Int* 2005;150:143-150
- Verstraete A. detection times of drugs of abuse in blood, urine and oral fluid. *Ther Drug Monit* 2004; 26:200-205.
- Verstraete A, Puddu M. Evaluation of different roadside tests In: A.G. Verstraete Ed. Rosita. Roadside testing v assesment, Rosita Consortium, Gent 2001:167232.

- Walsh J, Crouch D.J, Danaceau J.P., Cangianelli L, Liddicoat L, Adkins R. Evaluation of Ten Oral Fluid Point-of-Collection Drug-testing Devices. *J.Anal.Toxicol* 2007;31:44-54
- Wang W, Darwin W, Cone E. simultaneous assay of cocaine, heroin and metabolites in hair, plasma saline and urine by gas chromatography-mass Spectrometry *Biomed* 1994; 660: 279-290
- Wilson J. Clinical correlates of drugs in saliva. IN: D. Malamud D, Tabak L edi. *Saliva as a diagnostic fluid. Ann N.Y. Acad Sci* 1993;694:48-61
- Wille S, Samyn N, Ramirez M, Boeck G. Evaluation of on-site oral fluid screening using Drugwipe-5(+), RapidSTAT and Drug Test 5000 for the detection of drugs of abuse in drivers. *Forensic Sci Int* 2010;198:2-6
- Wille S, Lillsunde P, Gunnar T, Laloup M, Samyn N, Christophersen A et al. Relationship between oral fluid and blood concentrations of drugs of abuse in drivers suspected of driving under the influence of drugs. *Ther Drug Monit* 2009,31:511-5190
- Web http://www.druidproject.eu_007/Druid/EN/home/homepage_node.html_nnn=true

El Centre d'Estudis Jurídics i Formació Especialitzada ha editat aquesta recerca respectant el text original dels autors, que en són responsables de la correcció lingüística.

Les idees i opinions expressades en la recerca són de responsabilitat exclusiva dels autors, i no s'identifiquen necessàriament amb les del Centre d'Estudis Jurídics i Formació Especialitzada.

Avis legal

Els continguts d'aquesta investigació estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 2.5 Espanya de Creative Commons, el text complet de la qual es troba disponible a <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/legalcode.ca>.

Així, doncs, se'n permet còpia, distribució i comunicació pública sempre que se citi l'autor del text i la font (Generalitat de Catalunya. Departament de Justícia. Centre d'Estudis Jurídics i Formació Especialitzada), tal com consta en la citació recomanada inclosa a cada article. No se'n poden fer usos comercials ni obres derivades.

Resum en català:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/deed.ca>