

COMUNICACIONES BREVES

## **Análisis preliminar de drogas de abuso en orina. Control de calidad**

Pedro Varó Galvañ\*, Victoria Carrera González\*\*,  
Francisco Sevilla Salvador\*\*, Cristina Guillem Sempere\*

(\*) Laboratorio de Salud Pública. Centro de Salud Pública de Alcoi (España);

(\*\*) Unidad de Prevención y Seguimiento de Drogodependencias.

Centro de Atención de Toxicomanías. Área de Salud de Alcoi (España)

**Resumen:** La necesidad de los programas de control de calidad en los laboratorios que realizan análisis preliminar de drogas de abuso en orina se ha incrementado en los últimos años, debido a la importancia que dichos resultados tienen para los tratamientos clínicos, tanto en el ámbito hospitalario, como en la atención primaria o en el medio laboral. En este trabajo se presenta la experiencia en control de calidad en el análisis preliminar de drogas de abuso en orina del Laboratorio de Salud Pública del Área de Salud de Alcoi. El período de estudio comprende desde junio de 1994 hasta diciembre de 1996, en estos treinta meses se han analizado un total de 1436 muestras procedentes de 242 pacientes en tratamiento. El sistema de control de calidad actual parece suficiente para el análisis preliminar de drogas de abuso en orina. Si bien la cuantificación de drogas de abuso deberá llevar a la aplicación de las buenas prácticas de laboratorio a todas las fases del proceso de análisis de drogas de abuso.

**Palabras clave:** Screening de drogas. Sustancias de abuso en orina. Control de calidad.

**Summary:** The necessity of quality control programs in the laboratories who realise preliminary drug abuse analysis in urine has increased in the last years due to the importance that they have for clinical treatments both in hospitable treatment and in primary care or in workplace. In this work we explain the experience in quality control in the preliminary analysis of drug abuse in urine of a Public Health Laboratory in Alcoi (Alicante, Spain). The research has been done from June 1994 to December 1996; 1.436 samples from 242 patients in treatment have been analyzed. The current system of quality control seems to be enough for the preliminary analysis of drug abuse in urine. Although the quantifying of drug abuse requires the application of a good laboratory practice in all the stages of the analysis of drug abuse process.

**Key words:** Drug screening. Substance abuse urine. Quality control.

### **CORRESPONDENCIA A:**

Dr. Pedro J. Varó Galvañ  
Centro de Salud Pública de Alcoi  
Avda. Alameda, 41 - Alcoi, Alicante (España)  
Tel.: (96) 552 33 12 - Fax: (96) 552 22 67

**Résumé:** La nécessité de programmes de contrôle de qualité dans les laboratoires qui réalisent les analyses préliminaires de drogues d'abus par l'urine a augmenté ces dernières années, à cause de l'importance des résultats pour le traitement clinique dans le domaine hospitalier, pour les soins primaires et dans le milieu laboral. Dans ce travail nous étudions l'expérience de contrôle de qualité dans l'analyse préliminaire de drogues d'abus par l'urine du Laboratoire de Santé Publique à Alcoy (Alicante, Espagne). La période d'étude se fait entre Juin 1994 et Décembre 1996, où ont été analysés (en trente mois) un total de 1.436 échantillons de 242 malades en traitement. L'actuel système de contrôle de qualité est suffisant pour l'analyse préliminaire des drogues d'abus par l'urine. Mais la quantification des drogues d'abus devra faire une bonne analyse de laboratoire pour toutes les étapes du procès de l'analyse des drogues d'abus.

**Mots clé:** Analyse on screening de drogues. Substance d'abus en urine. Contrôle de qualité.

## 1. Introducción

La determinación de metabolitos de drogas en orina constituye un procedimiento analítico no invasivo y de reconocida seguridad cuando se realiza siguiendo una metodología suficientemente rigurosa que, en su aspecto propiamente técnico, se caracteriza por incluir un primer análisis de rastreo seguido de un procedimiento de confirmación basado en un principio único diferente (Simpson et al.,1993; Braithwaite et al.,1995; Swerdlow et al.,1995).

El enzimmunoensayo de drogas de abuso está internacionalmente aceptado y se usa rutinariamente en el análisis preliminar para detectar la presencia de drogas de abuso en muestras de orina de pacientes (Spiehler, 1990; Braithwaite et al.,1995; Pidetcha et al.,1995).

Este tipo de ensayos se basa en la medición de la absorbancia luminosa por lo que los resultados pueden ser leídos usando un espectrofotómetro, presente en muchos analizadores. El instrumento lee la cantidad de luz absorbida que presenta la muestra del paciente y la compara con la

absorbancia del calibrador que tiene una cantidad conocida de droga (denominada valor de corte). Los resultados preliminares positivos son aquellos en los que la absorbancia detectada es mayor que la del calibrador y deben ser confirmados por una técnica alternativa. Los resultados preliminares negativos, en principio no se confirman, a menos que se sospeche que la muestra ha sido adulterada.

Basándose en los niveles de corte previamente fijados, el inmunoensayo Emit (técnica de inmunoanálisis por multiplicación enzimática) discrimina las muestras en dos clases: positivas (las que contienen droga en concentraciones por encima de las establecidas como corte), negativas (las que contienen droga en concentraciones por debajo de los niveles de corte o no la contienen).

La necesidad de disponer de laboratorios de *screening* de drogas de abuso se ha incrementado en los últimos años, debido a la importancia que dichos resultados tienen para los tratamientos clínicos, tanto en el ámbito hospitalario (Simpson et al.,1993, Camí, 1990; Bertolin et al.,1996), como en

la atención primaria (Carrera et al., 1992) o en el medio laboral (Cabrera, Mencías y Río, 1993; Schwarts, Clark y Meek, 1993). La problemática del análisis de drogas estriba principalmente en la posibilidad de que se generen resultados incorrectos. La posibilidad de obtener resultados erróneos al realizar un control analítico determinado es inherente a toda metodología analítica (Palca, 1986; Dharan, 1982).

La realización de las determinaciones analíticas por parte del personal con formación y experiencia adecuada garantiza una mejora en el nivel de fiabilidad. Sin embargo y a pesar de que la metodología se realiza en condiciones correctas, la aparición ocasional de errores en forma de falsos positivos o de falsos negativos es prácticamente inevitable, aunque sí se reduce en una elevada proporción (Valcacer y Ríos, 1992).

El objetivo de este trabajo es presentar el sistema de control de calidad que se sigue en el análisis preliminar de drogas de abuso sobre muestra de orina, que se realiza en el laboratorio de salud pública del Área de Salud de Alcoi (Alicante, España.)

## 2. Materiales y métodos

### 2.1 Muestras de pacientes

Se realizan análisis de drogas de abuso (opióceos, cocaína, anfetaminas/metanfetaminas y cannabis) sobre muestras de orina facilitadas por la Unidad de Drogodependencias procedentes de los pacientes en tratamiento de sus programas de prevención.

### 2.2 Métodos de análisis

El *screening* preliminar de muestras de orina se realizó con el analizador *Syva ETS Plus* (Syva Co.), utilizando los reactivos

Syva Emit d.a.u. cannabinoide, anfetaminas, opiáceos y cocaína de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Syva Company, 1992).

### 2.3 Especificidad

El ensayo de anfetaminas detecta d-anfetamina, d,l-anfetamina, d-metanfetamina, metilendioxfanfetamina (MDA) y metilendioximetanfetamina (MDMA). El análisis de cannabinoide detecta el ácido 11-nor-delta(9)-THC-carboxílico, que es el metabolito principal del delta(9)-THC en la orina humana, y otros metabolitos del delta(9)-THC como 8-beta-11-dihidroxi-delta(9)-THC; 8-beta-hidroxi-delta(9)-THC, 11-hidroxi-delta(8)-THC, 11-hidroxi-delta(9)-THC. El análisis del metabolito de la cocaína detecta la benzoilecgonina. El análisis de opiáceos detecta la morfina, su glucurónido y la codeína. También detecta opiáceos sintéticos relacionados con la morfina, tales como la hidromorfona, y altas concentraciones del analgésico meperidina así como del antagonista de narcóticos nalorfina.

### 2.4 Valores límite

Las muestras de pacientes informados con resultados positivo son aquellas que presentan concentraciones iguales o superiores al valor límite y las negativas las que lo presentan por debajo del valor límite. Los valores límites usados son los recomendados por la compañía Syva para Emit d.a.u. (Syva Company, 1992), 100 µg/L para cannabinoide, 300 µg/L para cocaína y opiáceos y 1000 µg/L para anfetamina/metanfetamina.

### 2.5 Programa de control de calidad

El programa seguido se basa en los siguientes aspectos:

CONSTITUYENTE	NIVEL POSITIVO ALTO		NIVEL NEGATIVO
	VALOR REFERENCIA GRAVIMETRICO	VALOR DE CONFIRMACION GC/MS	VALOR REFERENCIA GRAVIMETRICO
ANFETAMINAS (d-anfetamina) d-metanfetamina)	0 2000	0 1781	0 0
CANNABINOIDES (11-nor-9COOH-delta-9-THC)	a	232	0
COCAINA (Benzoilecgonena)	500	447	0
OPIACEOS (morfina-3-β-d-Glucuronido) (morfina libre) (codeína)	0 750 0	0 712 0	0 0 0

Tabla 1: Valores de referencia de los controles internos utilizados valores en ng/mL

a = Pesado en cantidad que no es relevante debido a la inherente perdida en el proceso

- a) Probada eficacia de los analistas.
- b) Análisis en paralelo de muestras de control consistentes en una muestra de control positiva (positiva alto) y una negativa por cada catorce muestras procesadas. Se utiliza para ello controles líquidos de drogas de abuso suministrados por *Medical Analysis System, Inc.* (Camarillo, CA). En la **tabla 1** se presentan los constituyentes y concentraciones de estos controles para las drogas analizadas.
- c) Existencia de normas escritas para la recogida y conservación de muestras.
- d) Se dispone por escrito de la descripción de los métodos usados y están a disposición del personal que realiza los análisis de droga.
- e) Se dispone de registros de los reactivos utilizados con su fecha de preparación y operador que los ha preparado.
- f) Existencia de registros escritos del funcionamiento y mantenimiento del analizador.
- g) Se participa en programas externos de control de calidad que cubren las drogas que se analizan habitualmente. El programa en que se participa es el del Instituto Municipal de Investigación Médica (Barcelona, España)

### 3. Resultados y discusión

Los resultados que se presentan corresponden a la experiencia en control de calidad realizada en el laboratorio de salud pública

Controles		Falsos negativos (%)	Falsos positivos (%)
Año	Número		
1994	1	0.00	0.00
1994	2	0.00	0.00
1995	1	0.00	0.00
1995	2	0.00	0.00
1995	3	1.28	0.00
1995	4	0.00	0.00
1996	1	0.64	0.00
1996	2	0.00	0.00
1996	3	0.00	0.00

Tabla 2: Resumen de incidencias del programa de control de calidad interlaboratorios

del Área de Salud de Alcoi en el período comprendido entre junio 1994 a diciembre 1996.

a) La eficacia de los analistas se considera aceptable en función de los resultados obtenidos en la participación de programas de control externo. En la **tabla 2** se muestran las incidencias de la participación en dichos programas.

b) Durante el período de estudio se han practicado 433 muestras de control y 1732 determinaciones de control, realizadas en paralelo junto con las muestras de orina. En la **tabla 3** se muestra de forma resumida la evolución de la muestras control de calidad interno.

c) Cadena de custodia. Cada muestra está identificada por un código asignado en ori-

gen por el peticionario (Unidad de Drogo-dependencias) y que se mantiene durante todo el proceso, así como en el informe final. Las muestras que por motivo de informe judicial u otras causas deban ser conservadas por tiempo indefinido se conservan de forma separada en estado de congelación. El resto de las muestras son eliminadas siete días después de su análisis.

d) Se garantiza la confidencialidad de los resultados emitidos, ya que la identificación del paciente al que corresponde la muestra sólo es conocida por el peticionario del análisis.

e) Se registran todas las calibraciones realizadas y las actuaciones en las mismas, así como los resultados de los controles internos y sus incidencias.

Período	Número de muestras de orina	Número de muestras de control interno	Número de determinaciones de control interno
Junio 94 - Diciembre 94	691	61	244
Enero 95 - Diciembre 95	939	162	648
Enero 96 - Diciembre 96	2371	372	840

Tabla 3: Evolución de las muestras de control interno entre 1994 y 1996

f) Se participa anualmente en cuatro ejercicios de control de calidad externo que tiene frecuencia trimestral. Anualmente se analizan 24 muestras control a las que se realizan 96 determinaciones.

### 3.1 Eficacia de los analistas

La fiabilidad de los resultados emitidos por un laboratorio está muy influenciada por la formación y experiencia del personal que lo compone. Una forma de afianzar la confianza en el personal del laboratorio y comprobar su eficacia se consigue participando en programas de calidad externo, como nuestro laboratorio realiza.

### 3.2 Muestras de control interno

Se realiza análisis simultáneo de muestras de control sin droga y muestras control que se hace juntamente con el análisis rutinario de muestras de orina. Inicialmente este control interno no se realizaba, basándose únicamente la garantía de los resultados en la calibración realizada en cada sesión de trabajo, y en no producir falsos negativos ni falsos positivos en el control externo trimestral que se realizaba. Este procedimiento fue desechado por el nuevo equipo técnico que se encargó del análisis de drogas a partir de junio de 1994, implantándose

un control interno consistente en muestra positiva y negativa que se procesaban simultáneamente con las muestras de orina en cada serie de catorce muestras de orina. Como control interno se utilizó durante una temporada alicuotas del control trimestral del programa de control externo, debidamente conservadas. De estas muestras se disponía de su concentración mediante CG/MS y de su resultado de *screening* obtenido por el sistema utilizado rutinariamente para el análisis de drogas. La procedencia y cantidad de este tipo de muestras control nos facilitó el disponer de suficientes muestras de control y a un coste cero, ya que en principio los sobrantes de las muestras de control externo una vez analizadas se eliminaban. Este sistema se sustituyó en cuanto fue posible por un control líquido de drogas de abuso suministrado por una casa comercial, como ya se ha indicado en el apartado de materiales y métodos. Este tipo de control resulta mucho más fácil su manipulación y no supone alteración de la rutina de trabajo en el procesado de muestras de orina, tratándola como dos muestras más en cada serie que se pasa por el analizador.

En nuestro laboratorio aproximadamente el 12% de las muestras son controles internos. Las recomendaciones indican que estos controles internos deben estar sobre un

10% (González y Bandres, 1993).

### 3.3 Cadena de custodia

El manejo de muestras puede ser una posible fuente de error. Un error administrativo en la cadena de custodia puede dar como resultado la atribución a un paciente de un informe analítico que corresponde a la muestra de otro paciente. Si bien este aspecto no pertenece específicamente al área analítica, debe de ser tenido en cuenta en un sistema de control de calidad, ya que el atribuir a pacientes resultados que no corresponden a sus muestras puede llevar implícito repercusiones judiciales, sociales o incluso laborales (Sabater y Vilamara, 1988).

La cadena de custodia es uno de los aspectos que más preocupa, debido a que en la manipulación de las muestras de orina sometidas a análisis están implicados diversos operadores que pertenecen a distintas unidades.

Los aspectos relacionados con la cadena de custodia, como son la recepción, identificación y almacenamiento están recogidos dentro de los principios de las buenas prácticas de laboratorio, en el sentido que deben poder justificarse documentalmente en todo momento (CEE, 1989).

### 3.4 Registro de operaciones de calibrado y mantenimiento

Las operaciones de atemperación de reactivos y calibradores que se utilizan, así como la comprobación de los resultados de las muestra control son realizadas por el técnico superior y las operaciones de análisis rutinario de muestras y controles se realizan por el auxiliar de laboratorio. La calibración del analizador es el paso previo al análisis de muestras; se ha compro-

bado que la misma está muy influenciada por la preparación de los reactivos, así como la falta de atemperación de los reactivos y calibradores. Se sigue como rutina el mantener los reactivos y calibradores así como los controles treinta minutos a 25 °C antes de comenzar a utilizarlos. Si el volumen de reactivos existente no es suficiente para la sesión de trabajo, se ha tomado como norma prepararlos con 24 horas de antelación.

En lo que respecta al mantenimiento del analizador, como es habitual depende del tiempo de uso; como norma general se hace una revisión de mantenimiento anual. El ritmo de trabajo suele ser de 30 a 40 muestras semanales que se procesan en una sola sesión de trabajo.

### 3.5 Interferencias no voluntarias

Un factor que puede dar lugar a un considerable número de errores es la existencia de reacciones cruzadas, como la de los metabolitos del salicilato en las reacciones Emit de la determinación de cocaína (Linder y Valdes, 1994; Wagener, Linder y Valdes, 1994), o los metabolitos de la quinina en la determinación de morfina y cocaína (Wilkinson, Jensen y Winsley, 1976). Entre los factores fortuitos se encuentran las interacciones con medicamentos tomados por personas sujetas a control de drogas y que pueden interferir en los resultados analíticos, como es el caso del oxaprozín en la determinación de falsos positivos de benzodiazepinas (Pulini, 1995), o los falsos positivos de anfetaminas/metanfetaminas con Emit debido al uso de psicotróficos comunes (Smith, Olsen y Christophersen, 1995).

El conocimiento de la existencia de problemas de reacciones cruzadas es la mayoría de las veces imperceptible sin la existencia de controles de calidad adecuados y

externos al propio laboratorio (Segura et al., 1989).

### 3.6 Controles externos

El programa de control de calidad externo en el que se participa es el del Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona, ya que fue este el organismo al que la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas encomendó en el año 1985 la puesta en marcha de un programa externo de control de calidad de los análisis de drogas en orina (Segura et al., 1989). La participación en dicho programa es trimestral y cada envío consta de seis muestras control a las que se le practican las determinaciones de rutina que se realizan a las muestras de orina.

### 3.7 Análisis confirmativo

Actualmente no se realiza confirmación de muestras positivas, si bien la necesidad cada vez mayor de confirmación de resultados ha generado el plantearse la utilización de una técnica de confirmación de resultados para las muestras que dan positivos en *screening*, así como para la realización de análisis de algunas determinaciones que por su número no son aconsejables su implantación mediante *screening*, como puede ser el caso de las benzodiazepinas. Como técnica de confirmación se ha pensado en el HPLC debido a que existe cada vez más procedimientos contrastados (Boeggarard y Joergensen, 1994; Fernández et al., 1996; Campins et al., 1996), que hacen fiable su utilización, así como por disponer en el laboratorio del instrumental adecuado.

Dado que hasta ahora no se ha realizado análisis confirmativo de muestras, el programa de control de calidad que se realiza actualmente puede ser suficiente. Pero la

implantación de técnicas de confirmación ha de hacernos ir hacia la implantación de las buenas prácticas de laboratorio (BOE, 1993; CEE, 1989), en aquellos apartados que el laboratorio no haya implantado todavía, lo que mejorará sin duda el control de calidad de drogas que se practica actualmente.

## 4. Conclusiones

La implantación de programas de control de calidad como el indicado en este trabajo requiere la participación y concienciación de todo el personal afectado, y aún más cuando estas tareas se compaginan con otras labores que nada tienen que ver con el control de calidad.

El sistema de control de calidad actual parece suficiente para el análisis preliminar de drogas de abuso en orina. Si bien la cuantificación de drogas de abuso deberá llevar a la aplicación de las buenas prácticas de laboratorio a todas las fases del proceso de análisis de drogas de abuso.

La existencia de programas de control de calidad como el indicado en nuestro laboratorio da pie a la existencia de una buena colaboración entre los clínicos de la unidad de drogodependencia y el personal de laboratorio, lo que sin duda sucede en nuestro caso, contribuyendo a afianzar la confianza en la eficacia del laboratorio, que resulta pieza fundamental como apoyo a la Unidad de Drogodependencias.

## Bibliografía

- Bertolin, J.; Pretel, J.; Sanchez, A.; Acebal, J. (1996). Determinación en sangre y orina del consumo reciente no terapéutico de sustancias psicótropas en los pacientes que ingresan en la unidad psiquiátrica de un hospital general de Valencia. *Rev Esp Salud Pública*, 70, 319-329.
- Boeggarard, B.; Joergensen, I. (1994). Urinary

screening for benzodiazepines with radiometer assays: comparison with EMIT d.a.u. benzodiazepines assays and high-performance liquid chromatography. *J Anal Toxicol*, 18, 243-246.

**Real Decreto 822/1993**, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de las buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos. BOE núm 128 de 29.5.93.

**Braithwaite, R.; Jarvier, D.; Minty, P.; Simpson, D.; Widdop, B.** (1995). Screening for drug of abuse I: Opites, amphetamines and cocaine. *Ann Clin Biochem*, 32, 123-153.

**Cabrera, R.; Mencías, F.; del Río, P.** (1993). Determinación de drogas de abuso en el medio laboral. Ejemplo de una gran empresa. *Medicina del Trabajo*, 2, 157-163.

**Comunidad Económica Europea** (1989). Decisión del Consejo 89/569/CEE de 28 de julio. *Principios de buenas prácticas de laboratorio*. DOCE núm L315 de 28.10.89.

**Cami, J.** (1990) Urgencias por drogas. *Rev Toxicol*, 7, 131-134.

**Campins, P.; Sevillano, A.; Molins, C.; Kohlmann, M.** (1996). Amphetamine and methamphetamine determination in urine by reversed-phase high-performance liquid chromatography with simultaneous sample clean-up and derivation with 1,2-naphthoquinone on solid-phase cartridges. *J Chromatogr*, 687, 239-486.

**Carrera, V.; Albein, W.; Sevilla, F.; García-Rodríguez, J.** (1992). Asistencia y prevención de drogodependencias en atención primaria. *Aten Primaria*, 9, 483-486.

**Colbert, D.** (1984). Drug abuse screening with immunoassays: un expected cross-reactivities and other pitfalls. *Br J Biomed Sci*, 51, 136-142.

**Dharam, M.** (1982). *Control de calidad en los laboratorios clínicos*. Barcelona. Reverte.

**Fernández, P.; Lafuente, N.; Bermejo, A.; López-Rivadulla, L.; Cruz, A.** (1996). HPLC determination of cocaine and benzoylecgonine in plasma and urine from drug abusers. *J Anal Toxicol*, 20, 224-228.

**González, R.; Buades, F.** (1993). *Análisis de drogas de abuso en orina*. Madrid. Universidad Complutense de Madrid.

**Linder, M.; Valdes, R.** (1994). Mechanism and evaluation of aspirin-induced interference in Emit II dau assays. *Clin Chem*, 40, 1512-1516.

**Palca, J.** (1986). Hit and miss results are likely. *Nature*, 323, 285-289.

**Pidetcha, P.; Congpnong, P.; Putripraw, T.; Rekakanakul, R.; Suwanton, L.; Tantrarongroj, S.** (1995). Screening for urinary amphetamine in truck drivers and drug addicts. *J Med Assoc Thai*, 78, 554-558.

**Pulini, M.** (1995). False-positive benzodiazepine urine test due to oxaprozin. *JAMA*, 273, 1905-6.

**Sabater, J.; Vilumara, A.** (1988). *Buenas prácticas de laboratorio (GLP)*. Madrid. Díaz de Santos.

**Schwartz, R.; Clark, H.; Meek, P.** (1993). Laboratory tests for rapid screening of drugs of abuse in the workplace: a review. *J Addict Dis*, 12, 43-56.

**Segura, J.; de la Torre, R.; Botet, C.; Congost, M.; Ventura, R.; Camí, J.** (1989). Análisis de drogas de abuso: problemática asociada y control de calidad. *Comunidad y Drogas*, 11, 11-28.

**Simpson, D.; Greenwood, J.; Javier, D.; Moore, F.** (1993). Experience of a laboratory service for drug screening in urine. *Scott Med J*, 38, 20-26.

**Smith, A.; Olsen, K.; Christophersen, A.** (1995). False positive results with Emit II amphetamine/methamphetamine assay in users of common psychotropic drugs. *Clin Chem*, 41, 951-952.

**Spiehler, V.** (1990). Certainly in toxicology screening. In AACCTDM/TOX Committee, eds. *In Service training and continuing education*. Washington, DC. Am. Assoc Clin Chem.

**Swerdlow, N.; Geyer, M.; Perry, W.; Candanhead, K.; Braff, D.** (1995). Drug screening in «normal» controls. *Biol Psychiatry*, 38, 213-214.

**Syva Company** (1992). Emit d.a.u. Drug abuse assays for cannabinoid, cocaine, opiaceos

and monoclonal anfetamina/metanfetamina.  
*Hoja de instrucciones de ensayo*, Palo Alto, CA,  
Syva Company.

**Valcárcel, M.; Ríos, A.**(1992). *La calidad en los laboratorios analíticos*. Barcelona. Reverte.

**Wagener, R.; Linder, M.; Valdes, R.** (1994).  
Decreased signal in Emit assays of urines from subjects who have ingested: potencial for false negative d.a.u. *Clin Chem*, 40, 508-612.

**Wilkinson, D.; Jensen, P.; Winsley, D.** (1976).  
Drug Screening for employment purposes: The impotence of telling it like is. *Clin Chem*, 22, 393-398.