



Reporte de investigación:

Identificación de 3, 4-Metilendioximetanfetamina (MDMA) por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS).

Estudiante:

MIGUEL ABRAHAM NUÑEZ BRAVO

Matrícula:

2122030024

Licenciatura en:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Asesor interno:

M. en C. Retchkiman Corona Berta

p.a. M. en C. Alma E. Ibarra Cázares 32807

Asesor externo:

Dr. Erasmo Carlos Serrato Auld

A Nidia mi esposa

Gracias por el apoyo incondicional.

Índice

Introducción	1
I. Breve recorrido histórico de la 3, 4-Metilendioximetanfetamina (MDMA)	2
II. Toxicología	4
2.1. Usos terapéuticos y recreativos	5
2.2. Afectaciones cognitivas del uso de la MDMA	6
III. Cromatografía de gases como recurso de análisis para la MDMA	7
3.1. Identificación de la MDMA en la cromatografía	9
3.2. Identificación de la MDMA y sus matrices biológicas	10
3.2.1. Orina	11
3.2.2. Sangre	12
3.2.3. Saliva	12
IV. Objetivos	13
V. Metodología	13
VI. Resultados	14
VII. Discusión	16
VIII. Conclusiones	18
IX. Perspectivas	19
X. Referencias bibliográficas y electrónicas	19

Introducción

Las sustancias psicoactivas están intrínsecamente ligadas a la cultura, en la antigüedad, éstas eran utilizadas en áreas como la medicina y en el desarrollo de los rituales mágico-religiosos para encontrarse con entes espirituales, consigo mismos o bien con sus deidades cósmicas. Las sustancias cumplían un papel fundamental que les dio sentido de pertenencia e identidad de grupo, generalmente era ocupado por chamanes y en los rituales de iniciación, así el consumo de sustancias psicoactivas tenía un uso específico para el desarrollo de la civilización y su empleo estaba legitimado y valorado.

En las sociedades modernas las sustancias psicoactivas ya no tienen este fin religioso, hoy en día el abuso de las mismas es un problema que afecta el desarrollo de la persona que lo toma y de la sociedad que lo rodea. (Cuerno, L., 2013). Porque en el desarrollo de la individualidad de la modernidad, el consumo de sustancias se construye bajo un discurso “emancipador” que no está ligado a la tradición, ni a los fines religiosos.

El consumo de las sustancias psicoactivas, evolucionó principalmente en el siglo XIX, periodo de gran avance científico e industrialización, donde comenzaron las extracciones más complejas y obtuvieron fármacos semisintéticos y/o sintéticos aportando una mayor cantidad de drogas para el consumo de la población.

Un segundo momento de importancia fue a mediados del siglo XX, con la oleada de movimientos contraculturales, provenientes de una juventud que empezó a cuestionar las normas sociales, el *status quo* y exploró con diferentes sustancias, vinculadas a grupos nativos que conservaban parte de sus tradiciones y rituales, con el paso del tiempo y del avance científico nos encontramos con nuevas posibilidades en el número de sustancias semisintéticas y/o sintéticas.

El presente reporte tiene por objetivo, mostrar cómo la sustancia 3, 4-Metilendioximetanfetamina (MDMA) es utilizada en la actualidad y genera problemas, no solo para el consumidor, sino también para el ámbito laboral. También presentaré un breve esbozo del origen y evolución del cromatógrafo y veremos cómo la tecnología a partir de éste cromatografía de gases (GC) acoplado a espectrometría (MS) puede ayudarnos a controlar, detectar y evitar posibles riesgos en el trabajo, para prevenir con campañas de sensibilización.

En este trabajo observaremos que la sustancia 3, 4-Metilendioximetanfetamina (MDMA) genera una serie de trastornos a nivel del Sistema Nervioso Central con serias afectaciones a la salud del que la ingiere, porque los consumidores quedan con una serie de efectos no deseados que tienen secuelas por meses generando problemas de orden cognitivo, social y laboral, en consecuencia es de suma relevancia encontrar un método de detección eficiente que permita a algunos sectores industriales la detección en sus empleados.

También presentó un análisis comparativo de tres estudios de caso de la MDMA para observar sus ventajas y desventajas y ofrecer la mejor alternativa de análisis.

I. Breve recorrido histórico de la 3, 4-Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Al inicio de la historia de la humanidad, el consumo de plantas, hongos, secreciones de algunos animales, entre otras sustancias, era utilizado de forma orgánica, pura, y no necesitaban una tecnología compleja para la extracción, refinamiento y síntesis. La mayoría de las nuevas drogas son de origen sintético, manipuladas en laboratorios y al igual que las orgánicas alteran el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) de los consumidores.

Muchas de las sustancias sintéticas, que hoy conocemos fueron descubiertas por casualidad, en experimentos que buscaban nuevas moléculas para atender distintas enfermedades, por ejemplo, el citrato de sildenafil no era para la disfunción eréctil sino para tratar la angina de pecho; una droga más, de síntesis, es el LSD (muy popular entre las fiestas nocturnas, los antros, los rave) que también fue descubierta por casualidad; otra de las sustancias que fueron descubiertas del mismo modo fue la penicilina que en la actualidad ayuda a recuperar la salud de millones de personas en todo el mundo.

El caso de la 3, 4-Metilendioximetanfetamina, en adelante me referiré a ella por su abreviatura, MDMA, es una molécula denominada “droga de diseño o de síntesis”, que es elaborada por síntesis química, esto supone una evolución de la forma de consumir sustancias que alteran el funcionamiento natural del sistema nervioso central (SNC) de quien la consume creando dependencia física o psicológica. (NIDA. 2017)

La MDMA está compuesta de una mezcla racémica, es decir posee efectos psicoactivos que no tienen otras drogas por sí solas, la MDMA proviene de un derivado anfetamínico 3, 4 metilendioximetanfetamina, esta molécula tiene un grupo metilendioxi en la posición 3 y 4 en el anillo fenólico localizado también en el MDA, MDEA y es muy similar a la mescalina (alucinógeno), a su vez tiene una similitud a los neurotransmisores de epinefrina, dopamina y serotonina; la mezcla racémica que posee la MDMA es de dos estereoisómeros que tienen diferentes funciones, uno de ellos es el S(+)MDMA esta produce efectos más potentes parecido a las anfetaminas en sus sensaciones psicoactivas, otro de los estereoisómeros es R(-)MDMA con un efecto similar a la mescalina o ácido lisérgico (LSD), también estos isómeros tiene diferentes tipos que terminan por convertirse en metabolitos, como observamos en los enantiómeros S que metabolizan con mayor rapidez a diferencia de los enantiómeros R, esto es por la estereoselectividad de las enzimas hepáticas.(Schwaninger, AE. 2011) Véase la Figura 1.

En el año de 1912, la empresa farmacéutica alemana Merck solicitó una patente para la 3, 4-Metilendioximetanfetamina (MDMA) otorgada en 1914. En un inicio, fue conocida como la molécula “metilsagrilamina”. En ese momento Merck buscaba un agente de coagulación con una nueva síntesis diferente a la que poseía la empresa Bayer, pero en las casualidades la empresa Merck encontró un nuevo resultado conocido hoy como la sustancia hemoestática MDMA. (NIDA. 2017)

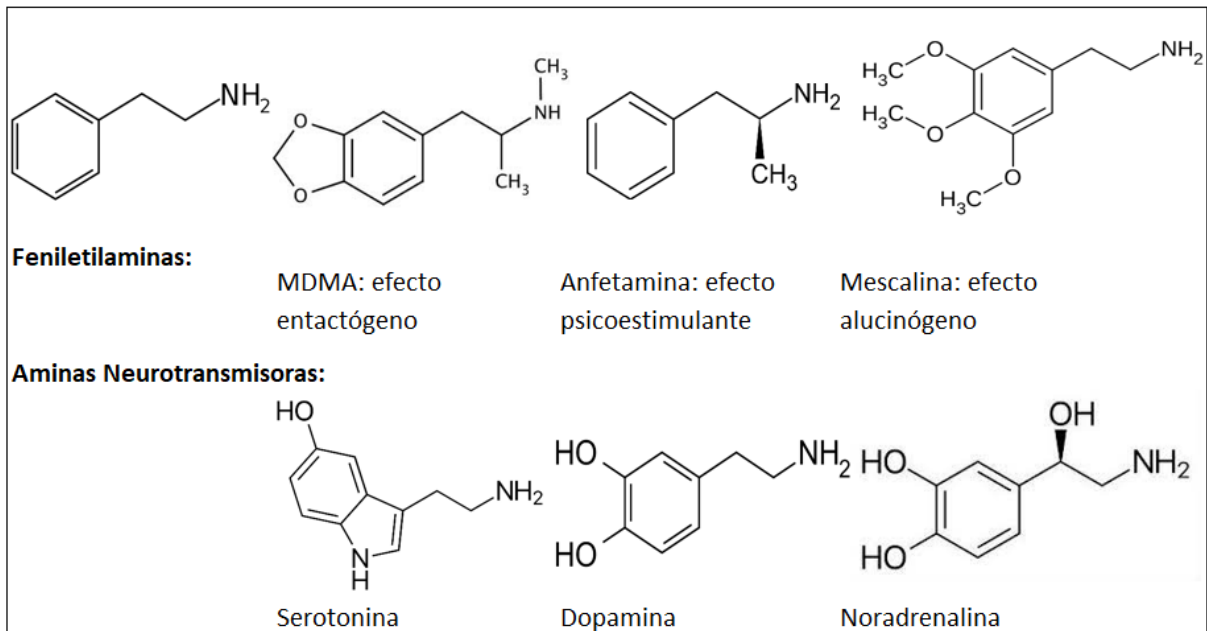


Figura 1. Semejanza de la estructura química de los neurotransmisores y la feniletilaminas. Tomado de (Prado, R. 2012), Obsérvese la familiaridad en la estructura química que tienen las drogas de uso recreativo y las aminas neurotransmisoras.

Fue en la década de los cincuentas que la armada de los Estados Unidos de América, realizó estudios en los laboratorios de la Universidad de Michigan con ratas, las investigaciones realizadas en aquella época fueron publicadas hasta 1973. (Freudenmann, RW., 2006).

En el año de 1965, la MDMA fue sintetizada nuevamente por Alexander Shulgin, y dos años después en 1967 el psicólogo Leo Zoff comenzó a usar la MDMA en las terapias para obtener una mayor apertura de sus pacientes, asimismo otros profesionales de la psicología utilizaron esta nueva droga en el periodo comprendido de 1970 a 1985.

En 1976 fue publicado el primer informe sobre los efectos psicoactivos de la MDMA por el mismo Alexander Shulgin y sus colaboradores, en esta publicación reportaron dosis efectivas orales, efectos psicotrópicos, e interacciones químicas. (Martínez, 2003)

Al mismo tiempo que era utilizada con fines terapéuticos, la MDMA empezó a consumirse en Estados Unidos, en escenarios “underground”, como droga de abuso, donde le otorgaron diferentes nombres como: Adam, éxtasis, Molly, XTC, M&M, M, Love-drug, entre otros menos conocidos. (Colado, M. 2008)

En 1985, la Administración para el Control de los Estupefacientes (DEA) ingresó la sustancia MDMA en la “Lista I del Convenio de Sustancias Psicoactivas”, como droga de alto potencial de abuso.

Al inicio de 1990, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el ensayo de la MDMA en humanos, concretamente con pacientes terminales que sufrían de dolores intolerables, también fue usada como coadyuvante en la psicoterapia y para reducir la agonía en pacientes terminales de cáncer.

En la actualidad los ensayos clínicos continúan realizándose principalmente para tratar el cáncer (como mencionamos), el trastorno por estrés postraumático y en el tratamiento para la ansiedad de adultos autistas. (NIDA, 2017)

En un principio el consumo de MDMA fue utilizado principalmente por razones médicas y para tratamientos específicos, como indicamos arriba. Pero, con el paso del tiempo empezó a comercializarse en tabletas y cápsulas (con el nombre “Molly”), en espacios de tipo recreativo y en la ilegalidad. La pureza del producto es muy variable porque es mezclada con diferentes sustancias como la metilona (sustancia comúnmente encontrada en las sales de baño), ketamina, cafeína, metanfetamina, dextrometorfano, efedrina, cocaína, es decir, contiene una serie de sustancias de alto peligro para la salud de las personas que la consumen.

Regularmente los consumidores, ingieren MDMA y la combinan con otras drogas como la marihuana y el alcohol, en espacios conocidos como raves, antros, en general fiestas nocturnas, aumentando la probabilidad de tener un efecto no deseado en la salud.

II. Toxicología

La toxicología en la actualidad sirve para muchas actividades como la fisiología, patología, medicina clínica, química, medicina legal, epidemiología, bioquímica, fisicoquímica, biología, farmacología.

La toxicología busca la determinación de sustancias sospechosas en muestras biológicas, ambientales y en seres humanos, muchas de estas sustancias pueden encontrarse en el medio ambiente, como el caso de la toxicología ambiental.

Pero, en el caso de los humanos, puede ser a partir de los operativos de tránsito para conductores, en evaluaciones del personal para ejecutivos, personal con cargo de armas, controladores, operativos entre otros, llamado toxicología conductual.

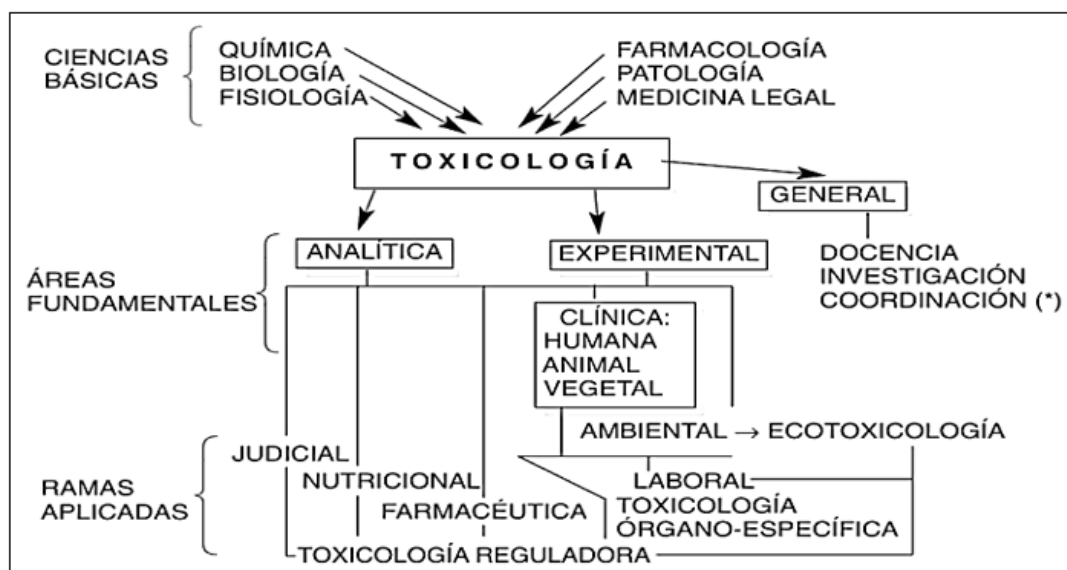


Figura 2. Ramas de la toxicología. Figura tomada de (Jiménez, R. 2009) Observe las subdivisiones que tiene la toxicología.

“La toxicología es el estudio de los venenos o, en una definición más precisa, la identificación y cuantificación de los efectos adversos asociados a la exposición a agentes físicos, sustancias químicas y otras situaciones. En ese sentido, la toxicología es tributaria, en materia de información, diseños de la investigación y métodos, de la mayoría de las ciencias biológicas básicas y disciplinas médicas, de la epidemiología y de determinadas esferas de la química y la física.” (Silbergeld, E. 1998)

La toxicología como mencionamos, está dividida en diferentes ramas, pero nos enfocaremos en la toxicología conductual o toxicología reguladora, porque ahí es donde realizan exámenes periódicos a los trabajadores de ciertas empresas. Las actividades que realizan los trabajadores son prioritarias y requieren de un estado mental normal, sin la influencia de ninguna sustancia química, biológica o semi-sintética que puedan alterar sus funciones cognitivas y pongan en riesgo a otros e impidan que realice efectivamente su trabajo. Ver Figura 2.

En los últimos años, la demanda y necesidad de realizar controles toxicológicos sobre los trabajadores en las industrias, ha ido en aumento, debido a la facilidad y a la alta cantidad de sustancias legales e ilegales a las que tienen acceso, alterando las funciones cognitivas dentro de su ámbito laboral.

2.1. Usos terapéuticos y recreativos

Como ya hemos mencionado, el uso en la psicoterapia sirvió como coadyuvante para que los pacientes tuvieran una mayor libertad de expresar sus emociones sobre todo en casos traumáticos. La sustancia MDMA permitió que en las sesiones, los pacientes tuvieran una mayor apertura emocional con el psiquiatra, sobre todo entre los años que comprenden entre 1970 y 1980. (NIDA, 2017)

En las primeras décadas del siglo XXI encontramos varias investigaciones sobre cómo la MDMA ha servido para ayudar a enfermos terminales con cáncer para aliviar los dolores que padecen, y otros estudios en pacientes que sufren estrés postraumático y ansiedad.

El consumo de MDMA se incrementó entre la población universitaria, profesionistas, jóvenes adultos y homosexuales en fiestas “underground”, y continúa, en pleno siglo XXI en antros, “raves” que duran días con música electrónica ininterrumpida

En la ingesta de MDMA podemos observar que la asimilación de la sustancia inicia entre los primeros 20 a 60 minutos con dosis que van de los 50 mg a 125 mg, y la alteración del Sistema Nervioso Central, puede durar un aproximado de 2 a 4 horas, esta característica de la duración de los efectos de la droga hace que el sujeto que la ingiere, consuma más de esta sustancia, para mantener la sensación de inhibición, generando más adicción y por ende convirtiéndose en un mayor riesgo para la vida. (Kalant, H. 2001).

Al consumir MDMA de forma oral la absorción empieza por el tracto gastrointestinal, atraviesa la membrana, y la barrera hematoencefálica, metabolizada en el hígado, y posteriormente distribuida en otros órganos como los riñones y pulmones.

Los síntomas que presenta el sujeto que ingiere la sustancia son: incremento de la temperatura corporal, un estado de bienestar, extroversión, mayor expresión de afectos y

empatía, entre otros. Porque la sustancia en el cerebro aumenta la liberación de los neurotransmisores como la dopamina, serotonina y norepinefrina de forma descontrolada, con el paso del tiempo los neuroreceptores empiezan a deteriorarse, potenciando una mayor ingesta para cubrir las necesidades.

La MDMA funciona, de la siguiente manera: la neurona abre los sitios donde son almacenados los neurotransmisores, posteriormente empieza a inundar el espacio intracelular con la liberación masiva de esos neurotransmisores, esto impide la recaptación de los mismos transmisores, por parte de los receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos en la brecha sináptica.

2.2. Afectaciones cognitivas del uso de la MDMA

El consumo de MDMA en humanos está asociado a una mayor capacidad de socialización y apertura con las personas que le rodean, sensaciones que van desde un efecto vigorizante, empatía con los demás, así como una habilidad para manifestar los sentimientos y una mayor sensación de autoconfianza. Estos efectos son denominados entactógenos.

Estas sensaciones afectan el SNC y son propiciadas mayormente por tres neurotransmisores la serotonina, dopamina y norepinefrina, aunque la mayoría de los efectos son propiciados por la liberación de serotonina siendo esta la que estimula el estado de ánimo.

La ingesta de MDMA puede provocar una serie de eventos desafortunados para quien lo consume, si bien, no todos los que lo ingieren pueden sufrir los mismos síntomas, el nivel de efectos pueden fluctuar, así que debemos tener presentes las posibles alteraciones, porque estos pueden llegar a ser fatales y provocar reacciones adversas como son la deshidratación, aceleración del ritmo cardiaco, elevaciones de la temperatura, calambres musculares, disminución de la capacidad de respuesta ante estímulos, reducción de la coordinación, trismo (tensión mandibular), bruxismo (castaño de dientes) acompañada de erosión dental, dolor miofascial y síndrome de la articulación temporomandibular, insomnio, entre otros. (Simpson, J. 2001).

La MDMA, afecta principalmente los receptores serotoninérgicos porque degeneran las terminales nerviosas, por este motivo los consumidores de MDMA, tienen una serie de reacciones adversas como trastornos psicológicos del sueño, ansiedad, déficits de memoria, pérdida de habilidades de aprendizaje, depresión, disminución en la concentración, alucinaciones visuales, ideas paranoides, irritabilidad, ataques de pánico, deterioro en la toma de decisiones, mayor impulsividad y falta de control, así como poca habilidad para realizar actividades de complejidad excesiva (Colado, M. 2008), estos efectos psicológicos son provocados por la neurotoxicidad de los metabolitos de metilendioxi de las anfetaminas, y pueden durar días o semanas después del consumo siendo una causa muy preocupante para la salud de quien consume MDMA y de las personas que lo rodean.

Uno de los efectos graves que el consumidor de MDMA tiene durante y posterior a la ingesta, es la hipertermia (elevación de la temperatura a niveles peligrosos) que en algunos casos alcanza hasta los 43°C, lo que conduce muchas veces a un fallo renal agudo, la coagulación intravascular diseminada, hemorragia intracraneal, infarto cerebral y trombosis. Con respecto a la toxicidad cardiovascular está relacionada con la liberación principalmente de la noradrenalina que afecta gravemente el sistema cardiovascular.

También podemos hablar un poco de la toxicidad cerebral que surge cuando aumenta la temperatura corporal por la actividad física que tiene el sujeto que la consume, provocando sudoración excesiva y por ende pérdida de grandes cantidades de sodio, para contrarrestar la pérdida de agua el sujeto ingiere gran cantidad de líquidos causando hiponatremia (disminución de sodio por exceso de agua) y hemodilución, generando posibles convulsiones y una compresión del tronco encefálico y el cerebelo interrumpiendo la respiración o la circulación. (Simpson, J. 2001).

Como podemos observar el consumo de la MDMA tiene efectos psicocognitivos de bienestar en las primeras horas de haberse consumido, pero posteriormente después de la sensación de bienestar llegan los efectos adversos que terminan afectando otros órganos y funciones del SNC, por días o semanas, de quienes consumen esta droga de síntesis.

III. Cromatografía de gases como recurso de análisis para la MDMA

La cromatografía es una técnica analítica ampliamente usada para separar y detectar sustancias de una muestra que puede ser compleja.

“Generalmente se usa el cromatógrafo gas-líquido combinado con un detector selectivo de masas, es decir un equipo CG-EM de mesada o de laboratorio. Estos equipos usualmente cuentan con un procesador automático de datos y un buen banco de datos para poder analizar el mayor número posible de muestras en un laboratorio bioquímico y/o forense.” (Pomilio, 2006)

Esta técnica tiene la capacidad de separar las sustancias por analizar, es un instrumento de gran sensibilidad y selectividad. La cromatografía utiliza dos fases: la fase estacionaria y la fase móvil.

La fase estacionaria puede ser algo muy básico como una hoja de papel o una cromatoplaca, o bien, más selectiva como es el caso de las columnas empacadas y capilares.

La fase móvil puede ser un líquido o un gas, esta fase móvil o gas acarreador es una sustancia que no interactúa con la materia por analizar, porque la fase móvil solamente cumple con la función de desplazar o acarrear la sustancia en el análisis desde el principio de la fase estacionaria hasta el final de la misma.

El acarreamiento de la sustancia a analizar va separándose a lo largo de la fase estacionaria haciendo que la muestra de un inicio separe las sustancias que la comprenden, la velocidad con la que salen las sustancias de la muestra está ligada en gran medida a la afinidad que tiene con la fase estacionaria y la velocidad de la fase móvil.

El uso de la cromatografía de gases para la separación de mezclas es muy común entre la industria petrolera, industria farmacéutica, industria alimenticia, en los análisis forenses y ambientales, así como también para fines académicos de investigación. La figura 3 muestra una línea de tiempo que ejemplifica mejor el inicio de la cromatografía de gases y la evolución que ha tenido con el paso del tiempo, haciendo esta técnica analítica una de las más importantes para la separación de mezclas. (Grayson, M. A. 2016)

El inicio y avance en la cromatografía de gases fue a principios de los años 50 y 60, en este periodo encontramos numerosas mejoras, dentro de esas tenemos los detectores y las columnas cromatográficas, empacadas o capilares, que permiten a las industrias antes mencionadas realizar mejores separaciones de las mezclas y con una mejor sensibilidad y mayor facilidad. Pero, sin lugar a dudas la conjunción del cromatógrafo de gases y el detector de espectrometría de masas fue y es la mejor opción para los laboratorios de química analítica modernos. (Bartle, K. D., & Myers, P. 2002).

La cromatografía es una técnica analítica con una alta selectividad y puede ser: cromatografía líquida o de gases.

Para el análisis en un cromatógrafo de gases lo más utilizado en detectores son: detector de conductividad térmica (TCD), detector de ionización de llama (FID), detector de captura de electrones (ECD), detector de nitrógeno y fósforo (NPD), detectores selectivo de masas (MSD), y espectrometría de masas (MS). (Stashenko, E. 2010)

La cromatografía de gases ha sido acoplada a la espectrometría de masas (GC-MS), que es la más usada para el análisis toxicológico por su alta sensibilidad y selectividad, es el instrumento por elección más utilizado para el análisis en la toxicología.

“El método de análisis, que reviste alta selectividad y sensibilidad y que permite confirmar la naturaleza química de la droga ha sido la cromatografía de gases (GC) acoplada a espectrometría (MS).” (Stashenko, E. 2012)

Las matrices biológicas más utilizadas que albergan la MDMA y sus metabolitos, son la sangre, saliva y orina, estas muestras deben ser almacenadas debidamente una vez tomadas para garantizar la cadena de custodia y las condiciones de almacenaje hasta llegar al laboratorio donde será analizado. Después, la muestra debe ser sometida a un tratamiento para poder extraer el analito de interés, en dado caso que el analito de interés no sea volátil, podemos realizar una o más derivatizaciones que ayuden a la muestra a ser más volátil y así obtener una mayor sensibilidad y reproducibilidad al inyectarla al GC-MS. Al hablar exclusivamente del análisis de matrices biológicas para la detección, a nivel de trazas, podemos hablar de partes por billón de las moléculas de interés que puede detectar el instrumento de GC-MS, utilizadas en la toxicología por su gran sensibilidad. (Stashenko, E. 2012)

Para el análisis del GC-MS, lo principal para la selección de la columna es considerar el tipo de empaque, examinar la polaridad de la mezcla del analito, la longitud y el diámetro. Mientras que los análisis toxicológicos utilizan regularmente columnas capilares que contienen 5% fenil-poli(metilsiloxano) estas columnas son “no polar”, algunas marcas comerciales pueden ser: HP-5, DB-5, ZB-5 o BP-5, entre otras similares; la longitud utilizada va de los 15 a 30 metros, con un diámetro interno de 0.25 milímetros, en este tipo de columna sus aplicaciones van desde compuestos semivolátiles, compuestos halogenados, alcaloides, fármacos, pesticidas y herbicidas.

Para hacer que los analitos de interés sean más volátiles, en el análisis de la GC-MS, son utilizados unos derivatizantes, que hacen más fácil de llevar el análisis, de lo contrario sería complicado volatilizar la muestra. Derivatizar mejora la estabilidad térmica, la sensibilidad y la detección.

Algunos de los derivatizantes utilizados en la metodología para identificar MDMA y sus metabolitos son: cloruro de 5-heptafluorobutirilprolilo (5-HFBPCI), cloruro de 5-trifluoroacetilpropilo (5-TPC), cloruro de R-alfa-metoxi-alfa-trifluorometil-fenilacetilo (R-MTPCI), anhídrido heptafluorobutírico (HFBA), anhídrido pentafluoropropiónico (PFPA), anhídrido trifluoroacético (TFA), anhídrido acético (AA) y N-metil-bis(trifluoroacetamida) (MBTFA), entre otros. (Dobos, A. 2012).

De esta manera, el GC-MS es el instrumento más utilizado dentro de la Toxicología y otras áreas, por su sensibilidad y efectividad a la hora de detectar moléculas, que sólo son observables en las matrices biológicas que muestra el GC-MS.

3.1. Identificación de la MDMA en la cromatografía

La MDMA en su estructura es propia de feniletilamina, tiene una semejanza en la estructura con sustancias como son: las anfetaminas, mescalinas, entre otras sustancias, que asemejan a los neurotransmisores como la serotonina, dopamina y noradrenalina. (Kalant, H. 2001).

Existen diversos estudios, para detectar las sustancias que componen la MDMA, así como los niveles de pureza, con la cromatografía que ha sido de gran utilidad en este sentido.

La MDMA es metabolizada, principalmente en el hígado a través del citocromo P450 isoforma 2D6 también llamado CYP2D6 y éste a su vez modifica la acumulación de concentraciones de la MDMA, pero paralelamente la MDMA inhibe al mismo CYP2D6. Existen otros citocromos que metabolizan la MDMA y el MDA en menor medida y que no son inhibidos por la sustancia MDMA, que son CYP3A4 y CYP1A2. Esta alta afinidad por el CYP2D6 es gracias a que la MDMA tiene grupos metoxi en la posición 3 y 4 que la hacen más afín a la enzima hepática CYP2D6. (Pardo, R. 2012)

El CYP2D6 realiza la O-demetilación sobre la MDMA y su metabolito activo el MDA (3,4-metilendioxi-anfetamina) tanto el citocromo CYP3A4 como el CYP1A2, desencadenan a los metabolitos generados HHMA (3, 4-dihidroximetanfetamina) y 3, 4-dihidroxianfetamina (HHA) estos a su vez son O-metilados por el catecol-O-metil transferasa (COMT) originando HMMA (4-hidroxi-3-metoximetanfetamina) y HMA (4-hidroxi-3-metoxi-anfetamina), muchos de estos metabolitos pueden ser desechados por el riñón de forma inalterada (Figura 3). Por eso la extracción por medio de la orina puede influir en la velocidad con la cual es desechada, por ejemplo, una orina alcalina reducirá la eliminación de la MDMA, mientras que una orina ácida favorece la eliminación, como la MDMA es una base débil, y por eso algunos consumidores toman antiácido para mantener los efectos de la droga mayor tiempo. (Osorio, J. 2013)

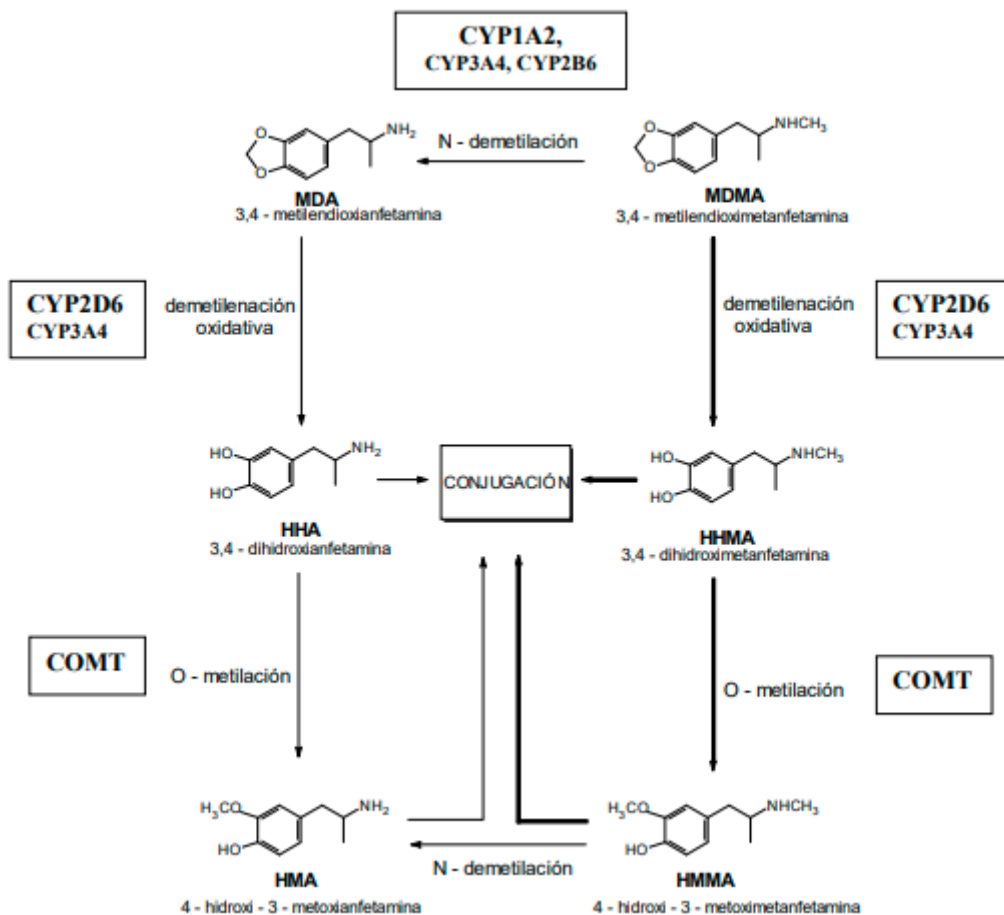


Figura 3. Vías metabólicas de la MDMA y sus metabolitos. Tomado de (Pardo, R. 2012), observe los diferentes metabolitos que tienen la metabolización con las diferentes enzimas hepáticas que llegan a procesar el MDMA y los metabolitos de esta.

Existe un sector de la población con mayor susceptibilidad a desarrollar toxicidad aguda por la ingesta de MDMA, por características de orden genético, debido a la carencia de la enzima hepática CYP2D6, esta falta del CYP2D6 implica que no existe una metabolización de la MDMA adecuada, teniendo concentraciones elevadas de MDMA en el plasma. Por ejemplo, esta carencia del CYP2D6 la tiene principalmente la población caucásica.

Los ensayos han arrojado que cuando los humanos consumen MDMA en dosis repetidas en un periodo corto de horas, aumentan la concentración de la MDMA debido a una inhibición del metabolismo; lo que ha permitido que durante la observación en el análisis de muestras biológicas pueda recuperarse el metabolito HMMA en orina, observando un aumento en el recobro de MDMA, esto es posible a la inhibición de la enzima hepática CYP2D6. Durante la metabolización de la MDMA existen excreciones particularmente de HMMA en mayor concentración por la orina ya sea sulfatada o glucurónido. (De la Torre, R. 2002)

3.2. Identificación de la MDMA y sus matrices biológicas

Las principales matrices biológicas para el análisis del consumo de MDMA, son sangre, sudor, lágrimas, saliva y orina, siendo estas dos últimas las más utilizadas porque no son invasivas para el individuo; existen otras secreciones donde pueden identificar la presencia de la MDMA

como son la bilis, el hígado, el humor vítreo, cabello y uñas pero estas muestras por lo general son recuperadas cuando el consumidor fallece.

El análisis de las muestras por medio de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS), es una prueba de orden confirmatorio, llevada a cabo en un laboratorio, pero existe una forma rápida de orden presuntivo que puede realizarse en el sitio sin necesidad de un laboratorio, esta prueba presuntiva en general comprende reacciones de color que bien pueden ser: ensayo tipo ELISA (Ensayo de Inmunabsorción Ligado a Enzimas) o EMIT (Técnica de Inmunoensayo Multiplicado por Enzimas), por mencionar algunos, estos pueden realizarse *in situ*. (Stashenko, E. 2012)

Es indispensable que la toma de muestra, sea tratada antes de ser ingresada en el GC-MS porque hay ciertas sustancias que pueden descomponerse a causa de las altas temperaturas, o bien pueden alterar su estructura química, si no son previamente derivatizadas para ingresar al GC, dentro de éstas encontramos las siguientes sustancias: sales orgánicas, proteínas, vitaminas, aminoácidos, polímeros, entre otras. Por el contrario, los compuestos químicos que regularmente son aptos para el análisis en la cromatografía de gases son sustancias volátiles termoestables hasta temperaturas de 350°C y con un peso molecular bajo de 350 a 400.

Cuando tenemos una prueba presuntiva positiva, lo que sigue es realizar una prueba confirmatoria que es llevada a cabo en el laboratorio utilizando frecuentemente el análisis por medio del cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS).

La muestra debe prepararse para el análisis independientemente de donde fue tomada, la preparación y extracción de la muestra debe ser realizada con destreza, después una derivatización y por último analizarla en el cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas siendo este el que quedará los resultados obtenidos el dictamen confirmatorio si existe la presencia de la molécula de interés.

En la GC-MS integramos diferentes metodologías para obtener los analitos de interés, con respecto a la MDMA y sus metabolitos, en este caso la matriz biológica es la orina que debe mantenerse en condiciones para su posterior análisis, los estudios demuestran la estabilidad de las muestras procesadas que van desde 48 horas a una temperatura de 8°C, hasta de 6 meses con ciclos de congelación y descongelación a una temperatura de -20°C. (Schwaninger, AE. 2011)

3.2.1. Orina

Como ya hemos señalado, las muestras de orina son las matrices biológicas que se toman con mayor frecuencia, no sólo porque son menos invasivas, sino también porque la orina tiene una de las concentraciones mayores de la droga y sus metabolitos, sin tanta interferencia, porque en ella es casi nula o nula la cantidad de proteínas y grasas que interfieren con el análisis.

“La muestra de orina debe ser tomada en un envase limpio y seco. Las muestras deben ser tomadas de forma tal que la prueba pueda ser realizada inmediatamente luego de haber tomado dicha muestra. Las muestras de orina que presenten sedimentos deben ser filtradas,

centrifugadas o debe permitir que dichos sedimentos se asienten a fin de obtener una muestra clara para la prueba.

- Las muestras de orina pueden ser almacenadas a 4-8 °C por hasta 48 horas antes de la prueba. Para almacenarlas por más tiempo, las muestras deben ser congeladas y guardadas a -20 °C. Las muestras refrigeradas deben ser equilibradas a temperatura ambiente antes de realizar la prueba. Las muestras congeladas deben ser descongeladas y mezcladas antes de la prueba.” (MONLAB. 2013)

Es la muestra de orina, en la que los metabolitos de la MDMA son excretados, lo que nos hace ver porque es la opción más recurrida para realizar análisis que confirmen la existencia del abuso de drogas en general y de la MDMA.

El metabolito excretado con en mayor concentración es el HMMA, después le sigue la MDMA sin ser alterada por las enzimas hepáticas, y en una menor cantidad son eliminados por la orina los metabolitos MDA y HMA. (De la Torre, R. 2002)

3.2.2. Sangre

El estudio a partir de la muestra de sangre, permite analizar las anfetaminas existentes en el sistema. El plasma extraído es separado en eritrocitos y leucocitos divididos por medio del sistema de centrifugación, cabe destacar que es una técnica de toma de muestra invasiva y que el periodo en el que obtienen un análisis positivo es corto aproximadamente 24 horas después del consumo.

“La toma de la muestra biológica no es tan común como lo es la orina, pero se realiza en personas que pueden estar inconscientes o no les es posible que den una muestra de orina debido a su condición. Así mismo hay personas que debido a su fisiología no es aconsejable tomar una muestra de sangre debido a enfermedad, hipotensión, hipovolemia, entre otras.” (García, P. 2020)

3.2.3. Saliva

La toma de muestra de saliva es muy conveniente porque no es invasiva y en ella podemos apreciar la deposición de la matriz biológica en un contenedor que la albergará sin la posibilidad de ser sustituida por la persona que esta dejando la muestra biológica. La composición de la saliva es de 99% de agua y el restante 1% está compuesto por moléculas grandes como: proteínas, glicoproteínas, lípidos; y moléculas pequeñas como la glucosa y urea; también contiene los electrolitos como el sodio, potasio, calcio, cloro, fosfatos. (Denis, E. 2016)

“Una de las ventajas de la saliva por encima de la orina o la sangre es la facilidad para obtener la muestra. La toma de muestra es directa, fácil de realizar y con ello disminuimos la posibilidad de sustitución intencional de muestra o adulteración de la misma.” (Denis, E., 2016)

La detección en la saliva de la MDMA debe realizarse en un periodo no mayor a las primeras 10 horas después del consumo, porque las concentraciones más elevadas de la sustancia son en el periodo de 2 a 3 horas. Los metabolitos de la MDMA en saliva no brindan un valor

cuantificable, porque no es una prueba cuantitativa, pero sí puede ser una prueba cualitativa que nos muestra la presencia de la droga o sus metabolitos en un periodo corto a la ingesta. (Denis, E., 2016)

Regularmente este tipo de pruebas son presuntivas y realizables *in situ* dando oportunidad de detectar a consumidores que hayan hecho la ingesta unas horas antes de la prueba rápida o presuntiva.

IV. Objetivos

Al inicio de la investigación los objetivos fueron:

Objetivo General:

- Identificar 3,4-metilendioximetanfetamina por medio de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS).

Objetivos específicos:

- Fundamentar el uso de GC-MS de aplicación en toxicología de control.
- Realizar un recorrido histórico de la MDMA sobre los diferentes usos de la sustancia en la sociedad.
- Obtener una prueba de orina para la identificación de los metabolitos de la MDMA por medio de GC-MS

V. Metodología

La búsqueda de artículos consistió en escribir sobre la MDMA, la historia sobre quienes la sintetizaron, con qué fin fue creada, y también sobre los usos dados a la molécula.

1. Las palabras clave insertadas en el buscador de google académico fueron:
 - “MDMA, HISTORY” obteniendo 67,100 resultados en 0.03 s.
 - “MDMA, HISTORY, TOXICOLOGY” obteniendo 10,900 resultados en 0.03 s.
2. La búsqueda para obtener artículos que tengan metodologías analíticas que involucren al instrumento de GC-MS son las siguientes:
 - “MDMA, TOXICOLOGY CONTROL, GC-MS” teniendo 10,700 resultados en 0.07 s
 - “MDMA, TOXICOLOGY, GC-MS” arrojó 11,800 resultados en 0.07s
3. Al realizar la búsqueda de artículos relacionados con matrices biológicas las palabras clave fueron:
 - “MDMA, GC-MS, BIOLOGICAL MATRIX” logrando 8,200 resultados en 0.04s
 - “MDMA, GC-MS, BIOLOGICAL MATRIX, URINE” obteniendo 7,130 resultados en 0.24s.

VI. Resultados

1. Desde el año de 1952 hasta siglo XXI, la cromatografía de gases ha avanzado mucho, gracias a la tecnología que le permitió incorporar diferentes detectores, también evolucionó el uso de las columnas cromatográficas para la separación de las mezclas en el análisis, que ha permitido la identificación de los detectores, haciendo de estos avances una gran herramienta para las industrias. Ver Figura 4.

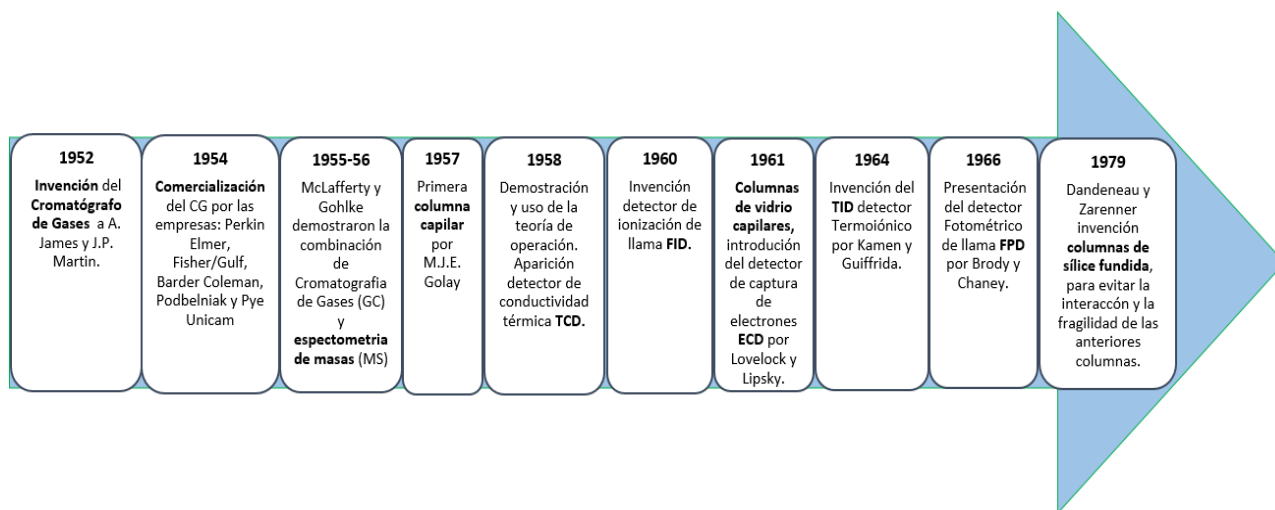


Figura 4. Línea del tiempo de: 1952-1979 de la evolución del Cromatógrafo de gases. Elaborado por mi autoría.

El uso de la cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas, es ampliamente usada en la toxicología debido a la gran sensibilidad que tiene. La sensibilidad de la espectrometría de masas (MS) es de partes por billón (ppb), comparado con otros detectores como el detector de nitrógeno y fósforo (NPD) o el detector de ionización de llama (FID) que tiene una sensibilidad menor detectando partes por millón (ppm) es decir, estos dos últimos no son tan sensibles como el MS. (Stashenko, E. 2010)

2. En un primer momento, la MDMA fue sintetizada como agente de coagulación por Merck en 1912. Después observaron que la MDMA provoca una actividad psicoactiva en humanos por lo que fue administrada por psicólogos en terapias para mejorar la apertura emocional de los pacientes, esto en la década de los 70 y 80. Al mismo tiempo fue consumida por la cultura suburbana del underground con fines recreativos. (Colado, M. 2008)

En 1985 la DEA la ingresó en su lista de sustancias con alto potencial de abuso y para nuestro siglo XXI se realizan ensayos clínicos para tratar el trastorno de estrés postraumático, para dolores intolerables y para la ansiedad de adultos autistas.

3. En la búsqueda de una muestra positiva de MDMA en la matriz biológica de orina, para analizar la sustancia y sus analitos, no fue posible debido a que las instituciones realizan exámenes periódicos, y esto disuade el consumo de MDMA y otras sustancias. Es por esta razón que se realizó la búsqueda de artículos científicos donde identifican la MDMA y sus metabolitos.

Elegí tres documentos científicos que explican aspectos y metodologías de análisis para la identificación de MDMA por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS) que se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones cromatográficas del método de instrumento. Obsérvese los tiempos de retención y los iones propios de los compuestos.

Condiciones cromatograficas, método de instrumento.				
Autor y País donde se realizo el método.		Lapachinske, Brasil	Jurado, España	Stout, Estados Unidos
GC	Marca	Hewlett-Packard 6890	Hewlett-Packard 5890 acoplado a Headspace	Agilent 6890
Horno	Temperatura inicial	148 °C	60°C	100°C
	Tiempo inicial	1 min	1 min	1.8 min
	Rampa 1	10°C/min	40°C/min	15-30 °C/min
	Temperatura 1	200 °C	100°C	200°C
	Tiempo 1	0 min	0	0.7 min
	Rampa 2	20 °C/min	15°C/min	
	Temperatura 2	270 °C	200°C	
	Tiempo 2	8 min	0	
	Rampa 3		40°C/min	
	Temperatura 3		290°C	
Inyector	Temperatura			170°C
	Split Ratio	1 : 40		12 : 1
Columna	Columna	Silica fundida 5% fenilmetilsilicona		
	Dimensiones	25m x 0.2 mm x 0.33µm (HP-Ultra 2)	25m x 0.2 mm x 0.33µm (HP-Ultra 1)	15m HP-5ms
	Gas	Helio	Helio	
	Flujo	0.6 mL/min	1 mL/min	
Detector	Tipo	Nitrógeno/Fosforo (GC/NPD)	5971A mass selective	5973 mass selective
Compuesto	Anfetamina	3.21 min	7.5 min/iones 140, 118, 91	iones: 240, 118, 192
	Metanfetamina	3.57 min	8.5 min/iones 154, 118, 91	iones: 254, 210, 118
	Efedriana	5.20 min		
	MDA	6.31 min	10.1 min/iones 135, 162, 275	iones: 240, 162, 375
	MDMA	6.85 min	10.9 min/154, 162, 289	iones: 254, 210, 389
	MDEA	7.30 min		iones: 268, 240, 403

En el método realizado por Lapachinske *et al* en Brasil "Se demostró ser un método validado simple, rápido y eficiente" la preparación, de los estándares y las muestras, fue llevada a cabo de una manera fácil que no requiere mucho tiempo.

La preparación del instrumento, cromatógrafo de gases, (también llamado "método instrumento") tampoco presenta ninguna dificultad en la programación del equipo. Sin embargo, el tiempo total de corrida en la validación es incierto, por lo visto de los tiempos de retención y las rampas en el CG donde se observa un tiempo menor a 15 min por inyección lo cual tiene un tiempo de corrida bueno, pero hay que tomar en cuenta que

este método validado fue implementado para tabletas y no es aplicable para una matriz biológica. (Lapachinske, S.F., 2004)

En el caso del método validado por Jurado *et al* en España, donde la extracción de la muestra consistió en una matriz biológica, esta extracción de los analitos de interés tiene varios pasos que son muy frecuentes en el laboratorio de toxicología, en este punto el tiempo de ejecución del método es mayor que el de Lapachinske *et al*.

En la parte del “método de instrumento” cargado en el equipo GC-MS fue una corrida de 15 minutos por inyección lo cual es un tiempo bueno para un análisis. El límite de detección de MDMA es de 6 ng/mL y el límite de cuantificación de 20 ng/mL teniendo una gran sensibilidad para detectar el analito de interés. (Jurado, C., 2002)

Finalmente, revise el caso de la validación del método por Stout *et al* en Estados Unidos donde fueron analizadas 200 muestras de orina previamente determinadas para contener las sustancias que son el objeto de estudio ver figura 5, donde los límites de cuantificación y detección para este método son 31.25 ng/mL, lo que lo hace un método sensible. El tiempo de corrida y de procesamiento de un análisis completo dicta que es aproximadamente de 2 horas, muy buen tiempo, y en este sentido se convierte en un método eficiente, porque además de reducir el consumo de los insumos utilizados en la extracción de los analitos de interés minimizando los desechos y el costo de su ejecución. (Stout, P. R., 2002)

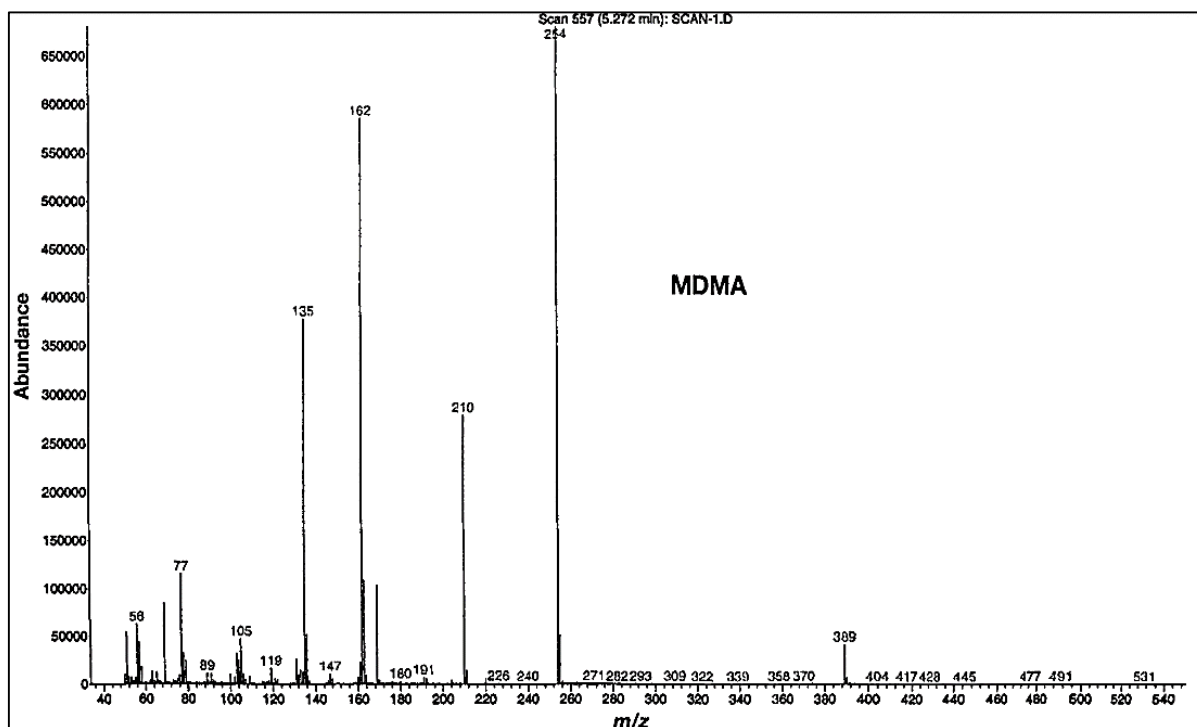


Figura 5. Espectro de masas donde se observa los iones 254, 210, 389 pertenecientes al MDMA tomado de una muestra de orina. Figura tomada de Stout, *Et al* 2002.

VII. Discusión

1. Existen diversos detectores que pueden ser acoplados al cromatógrafo de gases como son TCD, FID, ECD, NPD, MSD, MS por mencionar algunos, éstos enfocados a identificar

distintas propiedades de las moléculas como átomos en específico, grupos funcionales, o a la estructura particular de la molécula. En la toxicología el detector más utilizado es la espectrometría de masas por su gran sensibilidad.

Muchas veces el análisis toxicológico no requiere exactitud cuantitativa, sólo necesitamos que sea cualitativo, evidenciado que si existe el consumo de sustancias que pueden alterar las funciones cognitivas, es por esto que necesitamos de un instrumento muy sensible como el detector de espectrometría de masas, que tiene una unidad de medida de partes por billón.

2. En la actualidad, se observa un incremento en el uso de drogas como la MDMA, por los efectos que tiene sobre el cuerpo humano, convirtiéndose en un problema para la salud pública debido a los accidentes que pueden tener las personas que las consumen o para quienes los rodean.

Al realizar exámenes toxicológicos a los empleados mitigamos el uso de las sustancias que alteran el estado cognitivo o físico de las personas que consumen drogas, teniendo un control en la conducta de los empleados.

3. Las investigaciones realizadas, en los diferentes casos revisados en la bibliografía, buscan generar un nuevo método más eficiente, preciso, sensible, específico y robusto.

Existen diferentes metodologías para extraer MDMA, desde alguna forma farmacéutica hasta la de una matriz biológica como la orina. Los tres casos presentados en la Tabla 1 muestran tres metodologías que buscan la optimización de los métodos analíticos.

Si bien, el método diseñado por Lapachinske *et al* en Brasil busca la identificación y cuantificación de la MDMA por medio de la extracción de una manera sencilla a partir de tabletas y obtiene resultados buenos para el límite de detección (LD) de 1.5mg/100mg y para el límite de cuantificación (LC) de 3.0mg/100mg de MDMA, es decir, de 15 partes por millón (ppm) para LD y de 30 ppm para LC, lo que genera una metodología eficiente para llevar a cabo el análisis completo de identificar y cuantificar las concentraciones de MDMA presentes en las tabletas y, además identifica otras sustancias, que no se eluyen, y son apreciables en la Tabla 1, lo que hace al método más específico y preciso. La característica de este método es que no se realizó sobre una matriz biológica y utilizó un detector nitrógeno/fósforo en lugar de un detector de espectrometría de masas (MS), que es el método analizado en esta investigación, pero al exponer un método diferente observamos la riqueza y los aportes de otras metodologías y podemos compararlos y entablar una discusión entre las diferentes propuestas.

El método realizado por Jurado *et al* en España es el más sensible de las tres metodologías presentadas, teniendo un excelente límite de detección (LD) de 6 ng/mL y un límite de cuantificación es de 20 ng/mL en otras palabras, LD de 6 partes por billón (ppb) y el LC de 20 ppb para MDMA lo que hace que la extracción por medio de "Solid-phase microextractlon (SPME) y la utilización de un Headspace, además de la derivatización, lo conviertan en un método muy sensible con la utilización del GC-MS y también recuperó porcentajes mayores al 80% en los analitos de interés. Pero, si bien

es el más sensible, en el análisis rutinario la preparación y el tiempo en el que se lleva a cabo todo un análisis es mayor y necesita de más equipos, lo que convierte este procedimiento en el más engorroso metodológicamente hablando.

El método diseñado por Stout *et al* en Estados Unidos reduce los desechos generados por el análisis gracias a la columna basada en polímeros que minimiza los pasos de pre-acondicionamiento, evitando el uso de solventes que son utilizados comúnmente al realizar las extracciones de los analitos de las matrices biológicas; de igual manera mostró una reducción en el tiempo de análisis haciendo eficiente el método. Además, tiene límites de cuantificación y detección de 31.25 ppb siendo este método el segundo mejor de los tres métodos expuestos, esto es debido a que el método tiene una muy buena sensibilidad al incorporar un detector de espectrometría de masas. Así mismo el recobro de MDMA fue de un 94% siendo el mejor método en este rubro.

Los tres métodos mostrados en la Tabla 1 tienen especificidad, porque los analitos de interés no tienen interferencias con otros compuestos, este parámetro fue retado en los métodos al introducir sustancias que regularmente vienen junto con la MDMA y que pueden interferir teniendo tiempos de retención o iones muy similares al MDMA y sus metabolitos.

Al llevar a cabo análisis donde se buscan sustancias que puedan interferir con la funciones cognitivas del personal que necesita estar concentrado, es indispensable contar con metodologías que brinden eficiencia, precisión, sensibilidad, especificidad, robustez y que además sean rápidas y que los costos por análisis sean bajos. En consecuencia, el método que reúne estas características es el que realizó Stout *et al* en Estados Unidos el cual reúne estas características.

VIII. Conclusiones

1. La identificación de 3, 4-Metilendioximetanfetamina (MDMA) por medio del cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas es un excelente método debido a la sensibilidad que tienen el instrumento que puede detectar partes por billon (ppb) a partir de la extracción de la MDMA de una matriz biológica como la orina.

El fundamento del uso de la GC-MS es la gran facilidad que tiene para separar mezclas e incorporar como detector MS ayuda bastante a hacer que tenga una excelente detección de las sustancias ya separadas.

2. En este trabajo hemos podido mostrar que la sustancia 3, 4-Metilendioximetanfetamina (MDMA) genera una serie de trastornos a nivel del Sistema Nervioso Central. Los estudios muestran que los consumidores tienen déficits de memoria, pérdida de concentración, pérdida de habilidades de aprendizaje, así como poca habilidad para realizar actividades complejas.

Como observamos en los apartados superiores la duración de la MDMA es de 2 A 4 horas lo que hace que los consumidores, aún sin terminar de asimilar la sustancia deseen consumir más, para recuperar los efectos provocados por la sustancia, de esta manera el alto consumo de la droga, termina deteriorando los sistemas receptores afectando las

funciones orgánicas de los individuos que la consumen y por ende afecta su desempeño laboral, académico e incluso social.

3. La obtención de pruebas de orina para detectar MDMA, u otras sustancias en el ámbito laboral, es difícil cuando existe conocimiento de exámenes toxicológicos periódicos porque desalienta el uso de esta sustancia y otras más, lo que disminuye el número de muestras positivas de MDMA. Así que este reporte de investigación no contó con dicha muestra, lo que llevó a realizar una revisión bibliográfica buscando el método más eficiente para identificar MDMA.

En la comparación tenemos que de los tres métodos revisados el más eficiente es el caso de Stout *et al* realizado en Estados Unidos por la sensibilidad de 31.25 ppb de LD y LC aportado por el uso de GC-MS, además de un tiempo de ejecución del método analítico y del reporte de resultados de 2 horas, y porque reduce la utilización de insumos y costos del análisis.

IX. Perspectivas

En el caso concreto de las afectación al SNC, observamos manifestaciones en una serie de síntomas adversos que complican el desenvolvimiento correcto de las personas en sus actividades cotidianas y laborales que deberían desempeñarse sin el efecto de ninguna droga por eso la detección oportuna puede evitar una serie de errores humanos en el trabajo a través de los programas de detección que existen, en diversas instituciones laborales.

En estas instituciones existen departamentos de toxicología que utilizan como herramienta el análisis para identificar sustancias, a partir del uso de un equipo de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS), que detecta el consumo de la sustancia, con la finalidad de llevar a cabo un programa de detección y prevención.

Como hemos hecho notar, la detección oportuna de los consumidores de la MDMA, puede ayudarnos a prevenir situaciones complicadas, que involucren a terceros, no sólo en el ámbito social, sino también en el laboral.

La prevención debe implicar el proceso de salud-enfermedad, entendido en el más amplio sentido, que garantice el bienestar de los potenciales consumidores en el ámbito material, emocional, psicológico, para evitar el consumo de sustancias tóxicas. Pero, en el caso de que exista consumo, detectar de manera temprana, permitiría realizar las acciones correctivas que le posibiliten al consumidor, trabajador, garantizar su estabilidad física, emocional, laboral, familiar y social, en el beneficio de toda la sociedad.

X. Referencias bibliográficas y electrónicas

- Bartle, K. D., & Myers, P. (2002). History of gas chromatography. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 21(9-10), 547-557.
- Clavel, L. C. (2013). Uso y abuso de sustancias psicoactivas: cultura y sociedad. *Revista Policía y Seguridad Pública*, 65-111.

- Colado, M. I. (2008). Éxtasis (MDMA) y drogas de diseño: estructura, farmacología, mecanismos de acción y efectos en el ser humano. *Trastornos adictivos*, 10(3), 175-182.
- De La Torre, R., Farre, M., Ortuno, J., Mas, M., Brenneisen, R., Roset, P. N., ... & Cami, J. (2000). Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *British journal of clinical pharmacology*, 49(2), 104-109.
- Denis-Rodríguez, E., & Hermida-Moreno, A. (2019). Detección de 3, 4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) en saliva. *Revista Mexicana de Medicina Forense y Ciencias de la Salud*, 1(1), 53-59.
- Dobos, A., Hidvégi, E., & Somogyi, G. P. (2012). Comparison of five derivatizing agents for the determination of amphetamine-type stimulants in Human urine by extractive acylation and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*, 36(5), 340-344.
- Freudemann, R. W., Öxler, F., & Bernschneider-Reif, S. (2006). The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction*, 101(9), 1241-1245.
- García, P., (17 DE FEBRERO 2020). DETERMINACIÓN DE DROGAS DE ABUSO EN MUESTRAS BIOLÓGICAS. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PATRICIA%20GARCIA%20LOPEZ.pdf>
- Grayson, M. A. (2016). A history of gas chromatography mass spectrometry (GC/MS). In *The encyclopedia of mass spectrometry* (pp. 152-158). Elsevier.
- Jones, A. L., & Simpson, K. J. (1999). mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 13(2), 129-133.
- Jurado, C., Gimenez, M. P., Soriano, T., Menendez, M., & Repetto, M. (2000). Rapid analysis of amphetamine, methamphetamine, MDA, and MDMA in urine using solid-phase microextraction, direct on-fiber derivatization, and analysis by GC-MS. *Journal of analytical toxicology*, 24(1), 11-16.
- Kalant, H. (2001). The pharmacology and toxicology of "ecstasy"(MDMA) and related drugs. *Cmaj*, 165(7), 917-928.
- Lapachinske, S. F., Yonamine, M., & Moreau, R. L. D. M. (2004). Validação de método para determinação de 3, 4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) em comprimidos de ecstasy por cromatografia em fase gasosa. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 40, 75-83.
- Martínez, P. A. S., González, P. G. P., Ojanguren, B. P., & García, J. B. (2003). Evolución histórica del uso y abuso de MDMA. *Adicciones*, 15(5), 35-50.

- MONLAB. (2013). Para uso de diagnóstico in vitro. Código de producto: MO-8046008. MonlabTest®. <https://www.monlab.es/document/Muestras%20orina-drogas/IFU%20MDMA%20S-20%20monlabtest.pdf>
- NIDA. (Noviembre 2017). Abuso de la MDMA (éxtasis) - Reporte de investigación. National Institute on Drug Abuse. <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/abuso-de-la-mdma-extasis/nota-de-la-directora>
- Osorio, J. H. (2013). Implicaciones metabólicas y clínicas de algunas drogas de diseño. *Biosalud*, 12(2), 110-117.
- Pardo Lozano, R. (2012). Relevancia del género y de algunos polimorfismos genéticos en los efectos agudos y la farmacocinética de la±3, 4-metilendioximetanfetamina (MDMA," éxtasis") en humanos.
- Pomilio, A. B., & Vitale, A. A. (2006). Técnicas para determinación cuali/cuantitativa de drogas de abuso en fluidos biológicos. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 40(3), 347-382.
- Repetto Jiménez, M., & Repetto Khun, G. (2009). *Toxicología fundamental*. Ediciones Díaz de Santos.
- Schwaninger, A. E., Meyer, M. R., Huestis, M. A., & Maurer, H. H. (2011). Development and validation of LC-HRMS and GC-NICI-MS methods for stereoselective determination of MDMA and its phase I and II metabolites in human urine. *Journal of mass spectrometry*, 46(7), 603-614.
- Silbergeld, E. (1998). *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Toxicología. Herramientas y Enfoques*.
- Stashenko, E. E., & Martínez, J. R. (2010). GC y GC-MS: configuración del equipo versus aplicaciones. *Scientia Chromatographica*, 2(3), 25-51.
- Stashenko, E., & Martínez, J. R. (2012). GC-MS: herramienta fundamental para el análisis de drogas de uso ilícito. *Scientia Chromatographica*, 4(1), 21-33.
- Stout, P. R., Horn, C. K., & Klette, K. L. (2002). Rapid simultaneous determination of amphetamine, methamphetamine, 3, 4-methylenedioxyamphetamine, 3, 4-methylenedioxymethamphetamine, and 3, 4-methylenedioxyethylamphetamine in urine by solid-phase extraction and GC-MS: a method optimized for high-volume laboratories. *Journal of analytical toxicology*, 26(5), 253-261.