

DETECCIÓN DE FÁRMACOS / DROGAS DE ABUSO

EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS del Hospital Sant Joan de Déu.

ABRIL 2009.

Dra. Lidia Martínez. Servicio de Pediatría. Sección de Urgencias.
Dr. Jesús Velasco. Servicio de Laboratorio clínico. Laboratorio de Urgencias.

I. SITUACIÓN CLÍNICA

Las intoxicaciones pediátricas representan el 0'26% de las visitas en nuestro Servicio de Urgencias. En algunos casos resulta de utilidad clínica detectar el tóxico implicado, ya sea cuantitativa o cualitativamente.

Tiene implicaciones terapéuticas, por ejemplo, conocer los niveles séricos de paracetamol, ácido acetilsalicílico, metanol, o etilenglicol entre otros, ya que nos indican la necesidad de administración de un antídoto o de realización de técnicas de depuración.

La detección cualitativa de un tóxico en orina también puede tener repercusión en el manejo, como la indicación / contraindicación de antídotos en el caso de los opiáceos, benzodiazepinas o antidepresivos tricíclicos. No obstante, hay que tener presente que los tests cualitativos tienen importantes limitaciones como son no diferenciar entre uso terapéutico y sobredosis, ni entre consumo reciente o antiguo. Por ello los resultados deben interpretarse siempre según el contexto clínico.

En general, existen **3 situaciones clínicas** en las que solicitamos detección de tóxicos:

1. Niño o adolescente que, personalmente o sus acompañantes, nos informan de la ingesta de un tóxico o de un fármaco a dosis potencialmente tóxicas. La anamnesis nos da el diagnóstico y la detección del tóxico lo confirma. En algunos casos, la determinación de niveles séricos nos indica si se trata de una verdadera intoxicación o no (por ejemplo, ingesta de paracetamol).
2. Niño o adolescente cuyos síntomas y/o signos clínicos nos hacen sospechar una intoxicación concreta. Por ejemplo, historia compatible con intoxicación por monóxido de carbono, presencia de toxíndromes,... La anamnesis y examen físico nos dan una sospecha diagnóstica y la detección del tóxico la confirma.

En estos casos, cuando existe la sospecha de ingesta de un tóxico determinado, la detección puede ser individualizada (p.ej solicitar detección de benzodiazepinas en orina).

3. Niño o adolescente con clínica abigarrada, con frecuencia de predominio neurológico, que, entre otras hipótesis diagnósticas, sospechamos que se trate de algún tipo de intoxicación (tóxico desconocido). En esta situación se precisa un screening de tóxicos.

Dentro de cada uno de estos grupos puede presentarse una situación especial: el niño o niña de corta edad en que la detección de algunos tóxicos implica la posibilidad de un **maltrato infantil** (ya sea por negligencia o por abuso). Ante la firme sospecha de maltrato a un menor es obligatorio informar a la Direcció General d'Atenció a la Infància i Adolescència (DGAIA) lo que supone, con frecuencia, la retirada temporal de la custodia del niño. Esta situación tiene, por tanto, importantes implicaciones sociales y legales. También puede tener implicaciones legales la detección de un tóxico en la víctima de una violación u otro tipo de agresiones (uso de tóxicos con fines delictivos: drogas de sumisión).

La detección de un tóxico en el laboratorio puede tener, por todo lo dicho, una repercusión clínica, social o incluso legal. Debemos tener presente las limitaciones de las técnicas de detección de tóxicos disponibles en tiempo real y la necesidad de interpretar su resultado cautelosamente.

II. DISPONIBILIDAD DE TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE FÁRMACOS Y DROGAS DE ABUSO

Las técnicas de detección toxicológica/farmacológica que tenemos disponibles **en nuestro Laboratorio de urgencias** son las siguientes:

1. **ORINA** (Inmunoanálisis): se realizan dos tipos:

1.a Automatizadas (semicuantitativas). Estas determinaciones pueden solicitarse de forma individualizada. La medida se realiza en un analizador obteniéndose un resultado (cuantitativo). Este resultado en función de un valor de corte, que es específico para cada determinación, se informa como POSITIVO (si el resultado obtenido está por encima del valor de corte) o NEGATIVO (si el resultado obtenido está por debajo del valor de corte):

- **Anfetaminas / Metanfetaminas** (valor de corte 1000 ng/mL)
- **Benzodiazepinas** (valor de corte 200 ng/mL)
- **Cannabis** (valor de corte 50 ng/mL)
- **Cocaína** (valor de corte 300 ng/mL)
- **Opiáceos** (valor de corte 2000 ng/mL)

También se puede realizar la determinación de **paracetamol** en orina de forma automatizada y obteniéndose resultados cuantitativos: concentraciones $\leq 1\mu\text{g/ml}$ permiten descartar la ingesta significativa de paracetamol (a dosis terapéuticas o superiores) las 24 horas previas.

1.b No automatizadas (cualitativas). Se realizan en placas de química seca (tira reactiva), sin necesidad de analizador, obteniéndose resultados cualitativos (POSITIVO / NEGATIVO) de varias drogas conjuntamente:

- **Antidepresivos tricíclicos**
- **Barbitúricos**

- **MDMA (extasis)**
- **Metadona**
- **Fenciclidina** (droga de muy escasa distribución en nuestro medio. Se incluye en el test debido a que en otros países, como EEUU, el consumo sigue siendo importante)

2. SANGRE

1.a Monitorización de fármacos. Determinación automatizada y cuantitativa.

Son fármacos que tienen un intervalo terapéutico establecido, por debajo del cual pierden su efecto y por encima pueden producir toxicidad. No todos los fármacos son susceptibles de monitorización.

- Carbamacepina
- Digoxina
- Fenobarbital
- Fenitoína
- Litio
- Valproato

1.b. Determinación de fármacos / tóxicos (no monitorizables). Determinación automatizada y cuantitativa

- **Paracetamol** (acetaminofen). Determinación automatizada cuantitativa. La valoración de la toxicidad se realiza por el Nomograma de Rumack- Matthew que tiene en cuenta la concentración de paracetamol y las horas desde la ingesta

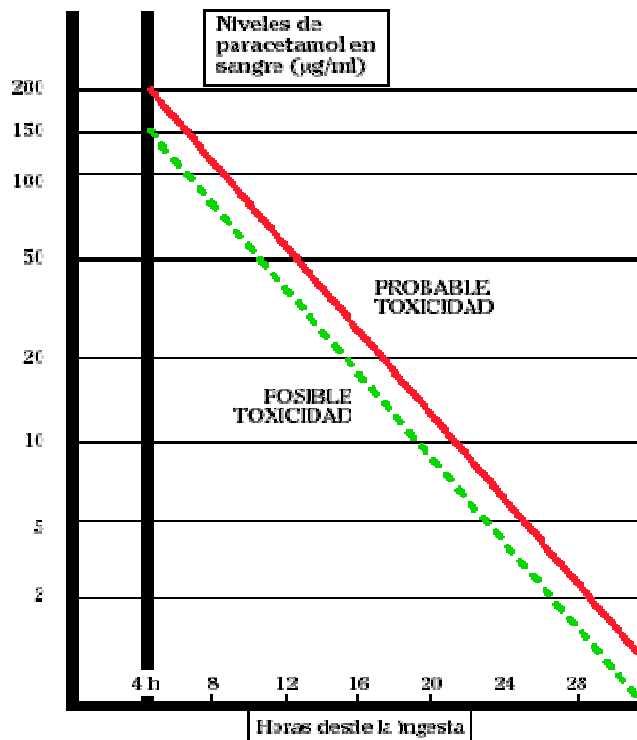


Figura 1. Nomograma Rumack-Matthew.

- **Etanol.** Determinación automatizada cuantitativa.
- **Hierro.** Determinación automatizada cuantitativa.
- **Monóxido de carbono.** Determinación de Carboxihemoglobina automatizada y cuantitativa.

El Laboratorio de Referencia Toxicológica (Hospital Clínic/HCP) nos ofrece la posibilidad de confirmación de nuestros resultados obtenidos por inmunoanálisis (EIA) mediante Cromatografía de gases / espectrometría de masas (GC/MS), así como la detección de otros tóxicos/fármacos.

Determinaciones disponibles por GC/MS en ORINA :

- Anfetaminas (Amfetamina, Metamfetamina)
- Cannabis (11-nor-d9 THC)
- Cocaína (benzoilecgonina, ecgoninametilester, cocaetileno)
- Gamma-hidroxitirato (GHB) o Éxtasis líquido
- Ketamina
- 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) y MDA
- Metadona
- Opiáceos (heroína, morfina, codeína, norcodeína, tramadol, oxicodona)

La batería de tóxicos o fármacos que pueden detectarse mediante cromatografía en el laboratorio del HCP es extensa pero hay que tener presente que no son técnicas disponibles de urgencias (se realizan por las mañanas de lunes a viernes) y deben solicitarse exclusivamente en aquellos casos en que el resultado tenga utilidad clínica o implicaciones legales.

Drogas de abuso y farmacos disponibles en el laboratorio de toxicología Hospital Clínic- (ver documento excel adjunto)

Nota importante: INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS TESTS SEMICUANTITATIVOS (EIA).

Hay varios factores que deben tenerse en cuenta:

- **VALOR DE CORTE:** Debemos tener presente que un resultado será positivo o negativo en función del valor de corte de cada prueba. El valor de corte de la técnica es un compromiso entre sensibilidad y especificidad (valor de corte más alto: mayor especificidad y menor sensibilidad; valor de corte más bajo: mayor sensibilidad y menor especificidad) y por lo general, lo indica el fabricante. Por ejemplo, el valor de corte de cannabis en nuestro laboratorio es de 50 ng/ml. Esto significa que una concentración de 49 ng/ml se considera negativa y una concentración de 51 ng/ml positiva. En otros laboratorios es de 100ng/ml y por tanto, en ambos casos el resultado hubiera sido "negativo". El valor de corte de otras drogas como ya hemos mencionado antes es:
- Anfetaminas / Metanfetaminas: 1000 ng/mL (500 ng/mL en otros laboratorios)

- Benzodiazepinas: 200 ng/mL (300 ng/mL en otros laboratorios)
- Cannabis: 50 ng/mL (100 ng/mL en otros laboratorios)
- Cocaína: 300 ng/mL
- Opiáceos (Morfina / Codeína): 2000 ng/mL (500 ng/mL en otros laboratorios)

Debido a que el resultado depende del valor de corte de la técnica, pueden producirse resultados contradictorios en muestras analizadas en diferentes laboratorios y también en muestras analizadas en el mismo laboratorio pero con cierto espacio en el tiempo (la dilución variable de la orina puede afectar al resultado)

El informe del laboratorio incluirá una nota recordatoria en todas las técnicas semicuantitativas de detección de tóxicos.

- **FALSOS POSITIVOS:** Algunas técnicas de detección de tóxicos en orina por inmunoanálisis tienen falsos positivos. A continuación mostramos algunos ejemplos (se trata de una lista dinámica, que aumenta a medida que se producen nuevos casos de falsos positivos, se establece el fármaco responsable y se comunica a través de publicaciones científicas):

●● **Anfetaminas:** Es una técnica poco específica, con numerosos falsos positivos. En un estudio en el HCP, hasta el 30% de los pacientes ingresados en la UCI (con múltiples tratamientos farmacológicos) tienen un resultado de amfetaminas en orina positivo. Puede dar un falso positivo a amfetaminas en orina la presencia de:

- RANITIDINA
- ADRENALINA
- FENOTIAZINAS (CLORPROMAZINA, PROMETAZINA)
- BUFLOMEDIL (agente vasoactivo)
- SELEGILINA (antiparkinsoniano y antidepresivo)
- Inhalación de VICKS

●● **Opiáceos:** Puede dar falso positivo a morfina/codeína en orina la presencia de:

- RIFAMPICINA
- FLUORQUINOLONAS

●● **Cannabis:** Puede dar un falso positivo a cannabis en orina la presencia de:

- EFAVIRENZ
- AINES (IBUPROFENO, NAPROXENO)

●● **Fenciclidina:** Puede dar un falso positivo a fenciclidina en orina la presencia de:

- VENLAFAXINA (antidepresivo)
- DEXTROMETORFANO
- DIFENHIDRAMINA

- **Barbitúricos:** Puede dar falso positivo a barbitúricos en orina la presencia de:
 - AINES (IBUPROFENO, NAPROXENO)
 - FENITOÍNA

- **Benzodiazepinas:** Puede dar un falso positivo a benzodiazepinas en orina la presencia de:
 - OXAPROZIN (AINE)

- **Antidepresivos tricíclicos:** Puede dar un falso positivo a ADT en orina la presencia de:
 - CARBAMAZEPINA
 - FENOTIAZINAS
 - DIFENHIDRAMINA
 - Otros antihistamínicos: (clorfeniramina, ciproheptadina)

- **Etanol:** La determinación de la concentración de etanol en sangre mediante técnicas de EIA también sufre algunos falsos positivos. La elevación en pasma del lactato y la LDH parecen ser los principales responsables.

Es importante que en la petición de laboratorio se incluya información sobre la medicación recibida por el paciente (medicación habitual, ingerida en el contexto de la intoxicación y administrada previamente a la recogida de la muestra). De este modo facilitamos la identificación de falsos positivos.

- **FALSOS NEGATIVOS:**

- **Benzodiazepinas:** los metabolitos glucorónidos de las benzodiazepinas pueden no dar reacción a determinadas concentraciones. Pacientes que están tomando dosis terapéuticas pueden dar resultados negativos en Alprazolam, oxacepam, temazepam lorazepam, y clonazepam.

- **TEST DE DETECCIÓN DE OPIÁCEOS:** Detecta la presencia de sustancias relacionadas con la morfina y derivadas del opio a las que conocemos como opiáceos (detecta exclusivamente **morfina, heroína y codeína**). La confirmación del resultado por CG/MS permite conocer cuál es la sustancia implicada. El resto de opiáceos pueden considerarse falsos negativos.

III. ¿CUANDO ESTÁ INDICADA LA CONFIRMACIÓN EN EL LABORATORIO DE REFERENCIA?

Dado que el resultado de una técnica de detección semicuantitativa de tóxicos mediante EIA depende del valor de corte así como de la existencia de falsos positivos y negativos, en muchos casos será necesario confirmarlo con cromatografía (CG/MS). Deben confirmarse por CG/MS los siguientes resultados (en caso de que no se correspondan con el contexto clínico):

- Anfetaminas / Metanfetaminas +: confirmación muy recomendable dada la elevada tasa de falsos positivos.
- Opiáceos +: confirmación muy recomendable ya que descarta falsos positivos y diferencia entre morfina, heroína y codeína.
- Cocaína +
- Cannabis +
- Fenciclidina + (desconfiar de este resultado ya que prácticamente no existe constancia de consumo de esta droga en nuestro medio)
- BZP negativas cuando existe la sospecha clínica de intoxicación en el contexto de un maltrato/abuso o pueda tener otras implicaciones legales.

Si el pediatra considera indicada la comprobación de un resultado por cromatografía informará telefónicamente de ello al laboratorio de urgencias.

Del mismo modo, el pediatra contactará con el responsable del laboratorio si sospecha abuso a un menor o uso de drogas con fines delictivos (implicaciones legales).

IV. CIRCUITO DE ENVIO DE MUESTRAS AL LABORATORIO DE REFERENCIA (HCP)

Las técnicas de CG/MS se realizan exclusivamente en días laborables y en horario de mañana. Si la muestra se ha recogido fuera de este horario, se guardará en la nevera del laboratorio de urgencias y se enviará el siguiente día laborable por la mañana. En caso de tener implicaciones sociales/legales (sospecha de maltrato infantil) el adjunto del laboratorio de urgencias informará de ello al Dr Jordi To, toxicólogo del HCP, considerándose la confirmación URGENTE.

El tiempo esperable de respuesta por parte del laboratorio de referencia es de:

- Unas horas a partir de la recepción de la muestra URGENTE (informe en las 24 horas siguientes).
- 2-3 días el resto de muestras

En caso de sospecha de maltrato infantil, cuando las muestras deban desplazarse fuera del hospital, se preservará siempre la integridad de la cadena de custodia (la persona encargada del transporte interhospitalario firmará la recogida y entrega).

V. OTRAS TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE TÓXICOS

La detección de tóxicos en cabello permite valorar la exposición crónica a tóxicos. Tiene interés en pediatría si existe la sospecha de maltrato infantil con administración prolongada de tóxicos por parte del adulto o ingestas repetidas accidentales por negligencia.

La detección en sangre y orina nos indica una exposición reciente: horas en el caso de la sangre, días en caso de la orina (si bien algunas drogas como el GHB se eliminan muy rápidamente, en menos de 6 horas). El análisis de drogas en cabello nos da

información de consumo/exposición en los últimos meses (1 mes por cada centímetro de longitud del cabello) y, por tanto, no es un indicador de exposición aguda sino crónica. La técnica empleada es la cromatografía de gases, puede realizarse en principio para detectar cualquier tóxico, y no tiene falsos positivos ni negativos.

Se realiza en el IMIM y existe la posibilidad de contactar con el Dr Óscar García Algar (90548@imim.imas.es o 639.644.139) quien indicará el circuito a seguir.

VI. DETECCIÓN DE CONSUMO DE DROGAS EN ADOLESCENTES: ASPECTOS LEGALES.

Según los servicios jurídicos del Col.legi Oficial de Metges de Barcelona (COMB) para realizar una prueba de tóxicos en sangre u orina siempre hay que pedir el consentimiento al menor, y si no es "maduro", a sus padres (la ley considera que a los 16 años el menor tiene capacidad plena para decidir en relación con su salud, salvo que su estado físico o psíquico no le permita hacerse cargo de su situación).

En caso de que el menor maduro presente una intoxicación aguda y, por tanto, su situación clínica lo hace incompetente, se deberán realizar las intervenciones médicas que sean necesarias (detección de tóxicos si está indicado) y se deberá informar a los padres aunque el menor se niegue.

BIBLIOGRAFIA

Bond GR, Steele PE, UgesDR. Massive venlafaxine overdose resulted in a false positive Abbott AxSYM urine immunoassay for phencyclidine. J Toxicol Clin Toxicol.2003;41:999-1002.

García-Algar O, Lopez N, Bonet M et al. 3-4-methylenedioxymethamphetamine (NMDA) intoxication in an infant chronically exposed to cocaine. The Drug Monit.2005;27:409-411.

Matalí JL, Pardo G, Trenchs V, Serrano E, Gabaldón S, Luaces C. Consumo de drogas en adolescentes. Dilema ético en el abordaje diagnóstico-terapéutico. An Pediatr (Barc.).2009;70:386-390.

Matos ME, Burns MM, Shannon MW. False-positive tricyclic antidepressant drug screen results leading to the diagnosis of carbamazepine intoxication. Pediatrics.2000;105:e66.

McKay AC. Can the laboratory help me? Toxicology laboratory testing in the possibly poisoned pediatric patient. Clin Ped Emerg Med.2005; 6:116-122.

Molero P, López-García P, Schlatter J, Seva J, Sádaba B, Pla J. False positive phencyclidine results caused by venlafaxine. Am J Psychiatry.2007;164:349.

Taguchi N, Mian M, Shouldice M, Karaskov T, Gareri J, Nulman I et al. Chronic cocaine exposure in a toddler revealed by hair test. Clinical Pediatrics.2007;46:272-275.