

Valor del cribado toxicológico en orina en las sospechas de intoxicación en urgencias

LIDIA MARTÍNEZ-SÁNCHEZ Y JESÚS VELASCO-RODRÍGUEZ

Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

lmartinez@hsjdbcn.org; jvelasco@hsjdbcn.org

Puntos clave

- No hay un cribado o *screening* toxicológico (ST) estándar: el facultativo debe conocer qué sustancias puede detectar su laboratorio y mediante qué técnicas.
- Las técnicas utilizadas en el ST de urgencias no informan ni de la dosis, ni del tiempo transcurrido desde el consumo y presentan falsos positivos y negativos.
- Un ST negativo sólo indica que las sustancias analizadas no se encuentran presentes en orina a concentraciones superiores al punto de corte.
- Algunas benzodiacepinas que no se metabolizan en oxacepam y los opiáceos que no producen morfina no se detectan en el ST.
- Deben confirmarse los resultados positivos sin antecedente de consumo y todos los que puedan tener repercusiones legales.



Tabla 1. Disponibilidad mínima de analítica toxicológica en función del nivel asistencial*

| | Análisis cualitativos | Análisis cuantitativos |
|--|--|---|
| Hospital de nivel I | Anfetaminas Antidepresivos cíclicos Barbitúricos Benzodiacepinas Cannabis Cocaína metabolitos Metadona Opiáceos | |
| Hospital de nivel II (añadir a las del nivel I) | | Carbamacepina Fenobarbital Fenitoína Salicilato Teofilina Valproato sódico |
| Hospital de nivel III (añadir a las del nivel II) | | Colinesterasa |
| Hospital de referencia toxicológica (añadir a las de nivel III) | Gammahidroxibutirato (GHB) Ketamina Fenciclidina | Amatoxinas Cianuro Etilenglicol Metanol Paraquat |

*Estas recomendaciones deben adaptarse a cada laboratorio en función del patrón de consumo de fármacos y drogas ilegales en su área de atención y de los recursos de los que dispone.

Tabla 2. Valores de corte en las técnicas de detección de tóxicos en orina por enzimoimmunoanálisis

| Sustancia | Valor de corte (ng/ml)* |
|----------------------------|-------------------------|
| Anfetaminas/metanfetaminas | 1.000 (500) |
| Benzodiacepinas | 100 (200-300) |
| Cannabis | 50 (20-25-100) |
| Cocaína | 300 |
| Opiáceos | 2.000 (1.000-300) |

*Se muestra el valor de corte recomendado por la *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA). Entre paréntesis se indican otros valores de corte comercializados.

En nuestro medio, las intoxicaciones pediátricas representan el 0,28% de las consultas en un servicio hospitalario de urgencias pediátricas¹. Es frecuente que ante un paciente con clínica indicativa de intoxicación aguda o con sintomatología abigarrada de etiología desconocida, el pediatra de urgencias solicite un cribado o *screening* toxicológico (ST). El principal objetivo es que éste le permita confirmar o descartar una intoxicación, y evitar o justificar la realización de otras pruebas complementarias. En realidad, la información que puede aportarnos es muy limitada y debe interpretarse cautelosamente. Esto es importante sobre todo en los casos en que la detección de un tóxico puede tener repercusiones sociales o incluso legales: cuando están implicadas drogas de abuso, cuando la detección de un tóxico en un menor de corta edad o con discapacidad implica la posibilidad de un maltrato infantil, o cuando la detección de una sustancia en la víctima de una agresión puede corresponder al uso de drogas con fines delictivos, también llamadas drogas de sumisión.

Tabla 3. Tiempo durante el cual pueden detectarse en orina las principales drogas de abuso

| Sustancia | Tiempo |
|--|------------|
| Anfetamina/metanfetamina | 48 h |
| Barbitúricos Vida media corta (por ejemplo, pentobarbital) | 24 h |
| Vida media larga (por ejemplo, fenobarbital) | 3 semanas |
| Benzodiacepinas Vida media corta (por ejemplo, lorazepam) | 3 días |
| Vida media larga (por ejemplo, diazepam) | 30 días |
| Cocaína | 2-4 días |
| Cannabis Consumo ocasional | 3 días |
| Consumo moderado (4 veces/semana) | 5-7 días |
| Consumo diario | 10-15 días |
| Consumo habitual prolongado | > 30 días |
| Opioides Morfina, codeína, heroína | 48 h |
| Metadona | 3 días |

¿Qué es un cribado toxicológico?

No existe una definición estándar de ST. En general, con este término nos referimos a la detección cualitativa de un número limitado de fármacos y drogas de abuso en orina, como anfetaminas, 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis), cocaína, cannabis, opiáceos, metadona, fenciclidina, benzodiacepinas, barbitúricos y antidepresivos tricíclicos. La fenciclidina está incluida por su presencia en los países desde donde se distribuye el test, si bien en España no hay un consumo significativo². Es importante entender que no existe un único test de ST comercializado: los fabricantes ofrecen una gran variedad de productos y en cada laboratorio se dispone de algunos de ellos, que constituye el test de cribado de ese laboratorio en concreto. En un laboratorio de referencia toxicológica el ST puede incluir el análisis de cientos de sustancias. En esta revisión nos referimos al ST disponible en un laboratorio de urgencias.

Disponibilidad de técnicas de detección de fármacos y drogas de abuso en urgencias

Hay algunos documentos de consenso sobre qué técnicas de detección de fármacos y drogas de abuso deben estar disponibles para el tratamiento de un paciente intoxicado en el servicio de urgencias. Destacan los documentos de la *National Academy of Clinical Biochemists* (NACB) de EE.UU.³ y del *National Poisons Information Service and the Association of Clinical Biochemists* de Reino Unido⁴ y, en España, la propuesta del Grupo de Trabajo de la Sección de

Tabla 4. Principales falsos positivos en las técnicas de detección de tóxicos en orina por enzimoimmunoanálisis

| Sustancia testada | Sustancias que pueden producir falsos positivos |
|--|--|
| Anfetaminas/metanfetaminas (técnica muy poco específica) | Seudofedrina (medicaciones anticongestivas), L-efedrina (preparados de herboristería), ranitidina, adrenalina, fenotiacinas (clorpromacina, prometacina, tioridacina), desipramina, trimipramina, trazodona, amantadina, bupropión, buflomedil, selegilina, labetalol, inhalación de Vicks® (L-metanfetamina), metilfenidato |
| Antidepresivos tricíclicos | Carbamacepina, fenotiacinas, antihistamínicos (difenhidramina, clorfeniramina, ciproheptadina) |
| Barbitúricos | AINE (ibuprofeno, naproxeno), fenitoína |
| Benzodiacepinas | Oxaprozín, sertralina |
| Cannabis | Efavirenz, AINE (ibuprofeno, naproxeno), inhibidores de la bomba de protones, té de semillas de cáñamo |
| Cocaína | Anestésicos tópicos que contienen cocaína, té o mate de coca, niños fumadores pasivos de cocaína (ambiente de elevado consumo) |
| Fenciclidina | Venlafaxina, dextrometorfano, difenhidramina, ibuprofeno, tramadol, doxilamina, imipramina, tioridacina, meperidina, ketamina |
| Opiáceos | Dextrometorfano, difenhidramina, quinina, rifampicina, fluoroquinolonas, verapamilo, semillas de amapola |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.
Adaptada de Wu AH et al³ y Moeller KE et al⁸.

Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología (AETOX), incluida en el documento *Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas* (tabla 1)⁵. Estas recomendaciones deben adaptarse a cada laboratorio en función del patrón de consumo de fármacos y drogas ilegales en su área de atención y de los recursos de los que dispone^{6,7}. En cuanto al tipo de técnicas utilizadas en la detección de tóxicos en orina, disponemos, en orden de menor a mayor complejidad, de:

- Técnicas cualitativas no automatizadas (placa de química seca o tira reactiva). Aportan resultados cualitativos (positivo/negativo) de varias drogas conjuntamente. Estas técnicas tienen un bajo coste y aportan un resultado rápido, pero ofrecen una sensibilidad y especificidad bajas^{6,8}.
- Técnicas automatizadas y semicuantitativas realizadas por enzimoimmunoanálisis (EIA). El analizador genera un resultado cuantitativo que se informa como positivo o negativo en función de un valor de corte, específico para cada determinación. Puede solicitarse de forma individualizada si se sospecha de un tóxico concreto. Son técnicas relativamente rápidas (resultados en aproximadamente 10-15 min), con sensibilidad y especificidad variables en función de la sustancia analizada⁶⁻⁹.
- Técnicas de cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS). Son técnicas cuantitativas que por su elevado coste y complejidad se realizan exclusivamente en el laboratorio de referencia toxicológica. Tienen una sensibilidad y especificidad excelentes y permiten confirmar los resultados obtenidos mediante las técnicas anteriores. El laboratorio de referencia toxicológica ofrece un amplio menú de sustancias que pueden ser cuantificadas por GC/MS, fundamentalmente en orina, si bien el tiempo de respuesta aumenta (entre varias horas y días, ya que no suelen realizarse de urgencias)⁶⁻⁹.

Interpretación de los resultados

Cuando el médico de urgencias recibe el resultado de un ST en orina debe interpretarlo con cautela. En primer lugar ha de informarse sobre qué sustancias se han analizado y mediante qué

tipo de técnicas; debe conocer las limitaciones de éstas, y valorar la posibilidad de que se trate de un falso positivo o negativo. Para ello es muy importante que recoja en la anamnesis las medicaciones, incluidas las que se obtienen sin receta médica, y los productos de herboristería que pudiera estar tomando el paciente. La comunicación entre el clínico y el facultativo del laboratorio resulta en muchos casos indispensable. Los principales aspectos a tener en cuenta en la interpretación del resultado son:

- *Valor de corte.* El resultado de una técnica de EIA es positivo o negativo en función del valor de corte de cada prueba. Éste es un compromiso entre sensibilidad y especificidad y, por lo general, lo indica el fabricante. Puede dar lugar a resultados contradictorios en muestras analizadas en diferentes laboratorios (que utilicen diferentes puntos de corte) 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). La tabla 2 muestra los principales valores de corte^{6,8,10}. Debe tenerse en cuenta que en la mayoría de casos los valores de corte se han establecido con el objetivo de detectar consumo de drogas en el ámbito laboral (sensibilidad alta y especificidad baja).
- *Tiempo de detección.* El tiempo durante el cual una sustancia puede ser detectada en orina depende de diversos factores como las propiedades farmacocinéticas de la sustancia, la variabilidad interpersonal (masa corporal, etc.), que se trate de un consumo ocasional o habitual y el tiempo de evolución desde el último consumo. La tabla 3 muestra el tiempo de detección de las diferentes sustancias en orina e indica la posibilidad de que un resultado positivo no corresponda a un consumo reciente^{8,11}.
- *Falsos positivos.* Son muchas las sustancias que pueden producir reacciones cruzadas dando lugar a falsos positivos. La lista de falsos positivos es dinámica, aumenta a medida que se producen nuevos casos, se establece la sustancia responsable y se comunica a través de publicaciones científicas (tabla 4)^{6-9,12-23}. La NACB aconseja que sólo se informen los resultados positivos de las técnicas de detección de tóxicos en orina por EIA por motivos médicos, y siempre acompañados de una nota aclaratoria donde se informe de que se trata de un resultado presuntivo que es conveniente confirmar por técnicas de cromatografía⁶.

— *Falsos negativos.* Conocer qué sustancias puede detectar realmente cada técnica ayuda a interpretar correctamente un resultado negativo. Así, se debe tener presente que en el caso de las benzodiacepinas el estándar utilizado para la calibración del test (por lo general oxacepam) condiciona los resultados de los diferentes fármacos de este grupo. Por ello, la ingesta de algunos de ellos como alprazolam, temacepam, flunitracepam, loracepam, triazolam, clonacepam y midazolam puede dar lugar a falsos negativos^{6,8,9,12}. Del mismo modo, el test de detección de opiáceos analiza la presencia de morfina (metabolito de la heroína y la codeína). Los opiáceos sintéticos y la mayoría de los semisintéticos no se metabolizan en morfina y, por lo tanto, no se detectan (fentanilo, meperidina, tramadol, propoxifeno, oxicodona, metadona)^{6,8,9,12}. Por último, el test de detección de anfetaminas tiene una sensibilidad baja para detectar MDMA^{8,9}.

— *Manipulación de la muestra.* Un consumidor de drogas de abuso puede manipular la muestra de orina para evitar la detección de éstas. Las técnicas más habituales son la dilución de la orina, la sustitución y la adulteración. Es fácil encontrar información en internet sobre cómo adulterar una muestra de orina e incluso una amplia oferta de productos comercializados con este fin (por ejemplo, en www.howtopassadrugtest.com). Los productos domésticos más utilizados son el jabón, el vinagre, la sal, la lejía y el amoníaco^{8,24}. La inspección de la muestra, observando el color y la presencia de burbujas o de cristales, así como la valoración del pH, densidad y concentración de creatinina, nos ayuda a descubrir manipulaciones.

¿Cuándo está indicada la confirmación en el laboratorio de referencia?

Siempre que obtengamos un resultado positivo sin que haya antecedentes de consumo es aconsejable confirmarlo mediante técnicas de CG/MS. Es particularmente recomendable confirmar la detección de anfetaminas debido a la elevada tasa de falsos positivos, así como un resultado positivo para opiáceos ya que, además de descartar falsos positivos, es necesario diferenciar entre la presencia de codeína y el resto de opiáceos detectables. Se debe desconfiar claramente de un resultado positivo para fenciclidina dado que no existe un consumo significativo de esta droga en España.

Del mismo modo, se aconseja confirmar un resultado negativo para benzodiacepinas cuando exista la sospecha clínica de intoxicación en el contexto de un maltrato/abuso o pueda tener otras implicaciones legales.

En aquellos casos en los que el resultado pueda tener un valor judicial, el desplazamiento de la muestra se realizará preservando la integridad de la cadena de custodia.

Conclusión

Las técnicas de detección de tóxicos en orina disponibles en urgencias tienen importantes limitaciones. Un resultado positivo en el ST debe valorarse con cautela, sin descartar otras etiologías de la sintomatología, ya que no informa sobre la dosis, no diferencia entre sustancias de uso terapéutico o recreativo (en el caso

de codeína y heroína, por ejemplo), ni entre consumo reciente o antiguo y se producen numerosos falsos positivos. Del mismo modo, un resultado negativo no descarta el consumo de drogas o fármacos, simplemente informa de que las sustancias analizadas no se encuentran presentes en la orina, al menos en concentraciones superiores al punto de corte de la técnica. El conocimiento por parte del pediatra de urgencias de las limitaciones del ST en orina le ayudará a interpretar adecuadamente su resultado.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Mintegui S, Azkunaga B. Epidemiología de las intoxicaciones pediátricas. En: Mintegui S, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, editores. Manual de Intoxicaciones en Pediatría. 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2008. p. 17.
- Nogué S, To J, Arroyave C, Munné P. Fenciclidina: ¿droga de abuso en España? Med Clin (Barc). 2004;123:478-9.
- Wu AH, McKay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Otten EM, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. Clin Chem. 2003;49:357-79.
- UK National Poisons Information Service and the Association of clinical Biochemists. Laboratory analyses for poisoned patients: joint position paper. Ann Clin Biochem. 2002;39:328-39.
- Nogué S, Puigurriquer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas. (CALITOX-2006). Asociación Española de Toxicología Clínica [consulta el 12-01-2010]. Disponible en: <http://wzar.unizar.es/stc/novedades/novedades.html>
- Rainey PM. Laboratory Principles. En: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 88-108.
- Hammett-Stabler CA, Pesce AJ, Cannon DJ. Urine drug screening in the medical setting. Clin Chim Acta. 2002;315:125-35.
- Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. Mayo Clin Proc. 2008;83:66-76.
- Hoffman RJ, Nelson L. Rational use of toxicology testing in children. Curr Opin Pediatr. 2001;13:183-8.
- Department of Health and Human Services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration: Mandatory guidelines and proposed revisions to mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs [consulta el 12-01-2010]. Disponible en: http://www.workplace.samsha.gov/FedPgms/Fed_DFWP.aspx
- Verstraete AG. Detection times of drug of abuse in blood, urine and oral fluids. Ther Drug Monitor. 2004;26:200-5.
- McKay AC. Can the laboratory help me? Toxicology laboratory testing in the possibly poisoned pediatric patient. Clin Ped Emerg Med. 2005;6:116-22.
- Vincent EC, Zebelman A, Goodwin C, Stephens MM. What common substances can cause false positives on urine screens for drugs of abuse? J Fam Pract. 2006;55:893-4, 897.
- Manzi S, Law T, Shannon MW. Methylphenidate produces a false-positive urine amphetamine screen. Ped Emerg Care. 2002;18:401.
- Baden LR, Horowitz G, Jacoby H, Eliopoulos GM. Quinolones and false-positive urine screening for opiates by immunoassay technology. JAMA. 2001;286:3115-9.
- Daher R, Haidar JH, Al-Amin H. Rifampin interference with opiate immunoassays. Clin Chem. 2002;48:203-4.
- Nasky KM, Cowan GL, Knittel DR. False-positive urine screening for benzodiazepines: an association with sertraline? A two-year retrospective chart analysis. Psychiatry. 2009;6:36-9.
- Matos ME, Burns MM, Shannon MW. False-positive tricyclic antidepressant drug screen results leading to the diagnosis of carbamazepine intoxication. Pediatrics. 2000;105:e66.
- Bond GR, Steele PE, Uges DR. Massive venlafaxine overdose resulted in a false positive Abbott AxSYM urine immunoassay for phenylcyclidine. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41:999-1002.
- Molero P, López-García P, Schlatter J, Seva J, Sádaba B, Pla J. False positive phenylcyclidine results caused by venlafaxine. Am J Psychiatry. 2007;164:349.
- Rollins DE, Jennison TA, Jones G. Investigation of interferences by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in urine tests for abused drugs. Clin Chem. 2006;52:896-7.
- La Porte CJ, Droste JA, Burger DM. False positive results in urine drug screening in healthy volunteers participating in phase 1 studies with efavirenz and rifampin. Ther Drug Monitor. 2006;28:286.
- Mazor SS, Mycyk MB, Wills BK, Brace LD, Gussow L, Erichson T. Coca tea consumption causes false positive urine cocaine assay. Eur J Emerg Med. 2006;13:340-1.
- Jaffe WB, Trucco E, Levy S, Weiss RD. Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. J Subst Abuse Treat. 2007;33:33-42.

Bibliografía recomendada

Hammett-Stabler CA, Pesce AJ, Cannon DJ. Urine drug screening in the medical setting. Clin Chim Acta. 2002;315:125-35.

Plantea aspectos controvertidos acerca del uso y el valor del cribado toxicológico en los servicios de urgencias.

Jaffe WB, Trucco E, Levy S, Weiss RD. Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. J Subst Abuse Treat. 2007;33:33-42.

Interesante revisión de los métodos utilizados para evitar la detección de drogas en orina, tema poco conocido por la mayoría de pediatras.

McKay AC. Can the laboratory help me? Toxicology laboratory testing in the possibly poisoned pediatric patient. Clin Ped Emerg Med. 2005;6:116-22.

Repasa el interés de las técnicas de laboratorio en los diferentes grupos de pacientes pediátricos intoxicados.

Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. Mayo Clin Proc. 2008;83:66-76.

Excelente revisión de las técnicas de detección de drogas que analiza la utilidad y las limitaciones de cada técnica de manera extensa y clara para el facultativo.