



CASO CLÍNICO

Falso positivo a morfina en orina por reactividad cruzada con alimemazina



Marta Ortega López-Peláez^{a,*}, Silvia Buendía Martínez^a, Marina Bravo Álvarez^a, Julia Asensio Antón^a, Joaquín Otero de Becerra^a y María Antonia Martínez González^b

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Departamento de Madrid, Las Rozas, Madrid, España

Recibido el 1 de septiembre de 2017; aceptado el 11 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 4 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Alimemazina;
Falso positivo;
Morfina

Resumen La alimemazina (Variargil[®]) es un antihistamínico anti-H1 reversible inespecífico que atraviesa la barrera hematoencefálica. Actúa como anticolinérgico. Su forma de presentación es en gotas en suspensión oral. Su uso clínico está extendido a rinitis alérgica estacional, angioedema y urticaria leve a partir de los 2 años de edad, conjuntivitis alérgica e insomnio de conciliación en la infancia. Presenta una farmacocinética muy variable, somnolencia excesiva conocida como «heavy hangover» y efecto de rebote tras su retirada. No está autorizado su uso en menores de 2 años. Presentamos el caso de un paciente de 19 meses que acude a Urgencias por referir somnolencia y falta de respuesta a estímulos tras la administración de alimemazina por dificultad para conciliar el sueño.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Alimemazine;
False positive;
Morphine

False positive result to morphine in urine due to cross-reactivity to alimemazine

Abstract Alimemazine (Variargil[®]) is a non-specific reversible anti-H1 antihistamine that crosses the blood-brain barrier. It acts as anticholinergic drug. It is marketed in drop form (oral suspension). It is used to relieve seasonal allergic rhinitis, angioedema, mild urticaria, allergic conjunctivitis, and for difficulty in falling asleep in children. It has a very variable pharmacokinetic, excessive “heavy hangover drowsiness” and rebound effect after withdrawal. It is not authorised for children under 2 years of age. The case is presented of a patient seen in the emergency room due to drowsiness and lack of response to stimuli after administration of alimemazine due to difficulties in falling asleep.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maolope@gmail.com (M. Ortega López-Peláez).

Introducción

La alimemazina (Variargil[®]) es un antihistamínico anti-H1 reversible inespecífico que atraviesa la barrera hematoencefálica. Actúa como anticolinérgico. Su forma de presentación es en gotas en suspensión oral; cada gota contiene 1,25 mg de principio activo. Sus indicaciones terapéuticas son para el tratamiento sintomático de manifestaciones alérgicas: rinitis alérgica estacional o perenne, conjuntivitis alérgica, angioedema y urticaria leve. Las reacciones adversas que, aunque leves, aparecen más frecuentemente son sedación, somnolencia y sequedad de mucosas, especialmente al inicio del tratamiento^{1,2}.

En el presente trabajo se expone el caso de un paciente tratado con alimemazina que reveló un falso positivo a morfina en los cribados preliminares realizados en orina en el laboratorio clínico de Urgencias.

Presentación del caso

Se trata de un varón de 19 meses, de 11,8 kg de peso, que fue traído por sus padres al Servicio de Urgencias por presentar un cuadro de somnolencia consistente en dificultad para despertar de la siesta, así como escasa respuesta a estímulos. Los padres manifestaron que le habían administrado exclusivamente alimemazina hacía 48 h en pauta de 5 gotas cada 24 h, que corresponde a una dosis de 0,53 mg/kg/día³, por su dificultad para conciliar el sueño⁴. El menor había presentado un cuadro catarral los 4 días previos, que no requirió la administración de fármacos. A su ingreso no presentó fiebre, cambios en el ritmo intestinal ni vómitos. Tampoco tenía signos traumáticos.

En cuanto a los antecedentes personales, no constaban alergias medicamentosas conocidas. Había sido intervenido por hipospadias. Fue tratado, en su momento, con esomeprazol (Nexium[®]) por sospecha de reflujo gastroesofágico. Su calendario vacunal estaba actualizado.

En la exploración física realizada en el Servicio de Urgencias la vía aérea estaba permeable, sin signos de dificultad respiratoria, con movimientos respiratorios presentes, normocoloreado, con pulsos palpables, relleno capilar instantáneo y somnoliento con escasa reacción a estímulos. Las pupilas estaban isocóricas y normorreactivas. Sin lesiones cutáneas. Eutérmico.

En la exploración neurológica se observó una somnolencia llamativa en brazos de la madre con respuesta a estímulos táctiles, respuesta ocular e irritabilidad durante la exploración. La fuerza, la sensibilidad, los reflejos osteotendinosos, los pares craneales y las pupilas eran normales. Marcha no explorable. No tenía signos meníngeos. Glasgow modificado: 11 puntos (respuesta ocular 2 puntos, respuesta verbal 4 puntos, respuesta motora 5 puntos).

Resultados de las pruebas complementarias:

- ECG: ritmo sinusal a 100 lpm, QRS estrecho con eje +60°, sin alteración en la repolarización.
- Hemograma: hemoglobina 11 g/dL, plaquetas $222 \times 10^3/\mu\text{L}$, leucocitos $10,01 \times 10^3/\mu\text{L}$ (neutrófilos 45%/linfocitos 45%).
- Bioquímica: glucosa 87 mg/dL, Na 137 mEq/L, K 4 mEq/L, Ca 9,8 mg/dL, P 6 mg/dL, Mg 2,11 mg/dL, urea 22 mg/dL,

Cr 0,31 mg/dL, GOT 34 U/L, GPT 16 U/L, GGT 16 U/L, FA 206 U/L y Bil 0,3 mg/dL. PCR < 0,5 mg/dL.

- Gasometría: pH 7,42, pCO₂ 41 mmHg, pO₂ 65 mmHg, HCO₃ 26,6 mmol/L.
- Tira reactiva de orina: densidad 1.015, pH 5,5, proteínas positivas, resto negativo.

Se realizó el test de drogas de abuso en orina mediante el sistema de multipaneles MonlabTest[®], basado en la inmunocromatografía^{5,6}, que reveló un resultado positivo a antidepresivos tricíclicos y a morfina. Ante el resultado positivo a morfina se tomó la decisión de enviar la muestra al Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses del Ministerio de Justicia para la confirmación analítica del resultado⁷. La técnica de cromatografía de gases-espectrometría de masas reveló un resultado negativo a morfina y positivo a alimemazina, corroborando la historia relatada por los padres. La cuantificación de alimemazina en orina se realizó posteriormente mediante cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de diodo-array, que arrojó un resultado de 6 mg/L.

A las 7 h de observación el paciente despertó espontáneamente, iniciando tolerancia oral sin incidencias. Se mantuvo estable hemodinámicamente y afebril, siendo dado de alta a las 20 h de observación⁸⁻¹¹.

Discusión

La alimemazina presenta una farmacocinética muy variable, con una somnolencia excesiva conocida como «heavy hangover» y efecto de rebote tras su retirada, estando contraindicada en menores de 2 años. En mayores de 2 años la posología recomendada es 2,5-5 mg de alimemazina (2-4 gotas) 2 o 3 veces al día^{1,2,12}.

En el cribado de drogas de abuso de los laboratorios de Urgencias no se encuentra incluida la detección de antihistamínicos anti-H1, sin embargo, sí se conoce su reacción cruzada con los antidepresivos tricíclicos, originando falsos positivos. Estos test cualitativos se realizan mediante técnicas inmunocromatográficas basadas en ensayos de unión competitiva, detectándose la droga a la concentración de corte o superior. Son fiables si el resultado es negativo al tratarse de test muy sensibles pero poco específicos, por lo que puede arrojar resultados falsos positivos^{6,13,14}.

Los test rápidos de drogas de abuso en orina mediante técnicas de inmunoanálisis proporcionan resultados cualitativos preliminares que son presuntivos, por lo que deben evaluarse siempre con precaución, siendo necesario proceder posteriormente a su confirmación. El método analítico de confirmación por excelencia es la espectrometría de masas en la modalidad de impacto electrónico. La técnica de cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas no suele estar disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos por su elevado coste y dificultad en el manejo¹⁵. Dado que la alimemazina es un fármaco de uso extendido, nos parece interesante recalcar la interferencia de este fármaco anti-H1 con la morfina, puesto que la reactividad cruzada con los antidepresivos tricíclicos ya estaba descrita. El falso positivo generó una situación de controversia con la emisión de un parte de lesiones

contra los padres por la posibilidad de administración de morfina que se podría haber evitado con la confirmación analítica mediante la técnica de cromatografía de gases-espectrometría de masas. Ante la imposibilidad de la realización del análisis confirmatorio en el laboratorio de Urgencias, el conocimiento de la interacción de este fármaco con la morfina nos proporciona una información muy útil y, por ende, ayuda a mantener una situación de calma hasta la confirmación de los resultados toxicológicos.

Conclusión

Este caso clínico pone de manifiesto la necesidad e importancia de confirmar los resultados preliminares de las técnicas de cribado cuando de ellos puedan derivarse responsabilidades médico-legales. La administración de alimemazina bajo prescripción médica no supone responsabilidad criminal a los tutores, mientras que la administración de morfina implicaría la obligación por parte del médico del envío de un parte de lesiones al juzgado de guardia. La descripción de este nuevo hallazgo pretende alertar a los pediatras de la posibilidad de que un resultado de cribado preliminar sea un falso positivo, por lo que no debe producirse una situación de alarma hasta no haber realizado los análisis confirmatorios en el laboratorio referencial. En nuestro caso, estos análisis se realizaron en el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses del Ministerio de Justicia.

Bibliografía

1. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - CIMA [base de datos en Internet]. Variargil. Madrid, España: AEMPS. Última revisión de ficha marzo 2005. [consultado 29 Dic 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/40002/FT_40002.html
2. Pediamécum [base de datos en internet]. Alimemazina. Madrid, España: Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Edición 2015. [consultado 29 Dic 2017]. Disponible en: <http://pediamecum.es/alimemazina/>
3. Torrecilla Jiménez JM, Bandrés F. Nociones básicas de toxicocinética. En: *Lecciones de Medicina Legal*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria; 2001.
4. Hartz I, Skurtveit S, Steffenak AKM, Karlstad Ø, Handal M. Psychotropic drug use among 0-17 year olds during 2004-2014: A nationwide prescription database study. *BMC Psychiatry*. 2016;16:12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0716-x>
5. Moeller KE, Lee KC, Kissak JC. Urine drug screening: Practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:66-76. <http://dx.doi.org/10.4065/83.1.66>
6. Merigian K. Parte VII. Toxicología Clínica. Enfoques de laboratorio. En: *Pesce AJ, Kaplan LA, editores. Química Clínica: métodos*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1990. p. 323-436.
7. Orden JUS/1291/2010, de 13 de mayo, por la que se aprueban las normas para la preparación y remisión de muestras objeto de análisis por el Instituto de Toxicología y Ciencias Forenses. BOE núm. 122, de 19 de mayo de 2010, pp. 43459-98. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2010/05/19/pdfs/BOE-A-2010-8030.pdf>
8. Gauvin F, Bailey B, Bratton SL. Hospitalizations for pediatric intoxication in Washington State, 1987-1997. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:1105-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11576004>
9. Akin Y, Ağzıkuru T, Cömert S, Atılkan P, Erdag GC, Telatar B. Hospitalizations for pediatric intoxication: A study from Istanbul. *Türk J Pediatr [Internet]*. 2011;53:369-74 [consultado 29 Dic 2017]. Disponible en: http://www.academia.edu/2117445/Hospitalizations_for_pediatic_intoxicaion_A_study_from_istanbul
10. Fernández P, Ortega M, Bermejo A, López-Rivadulla M, Concheiro E, Martínón J. Intoxicaciones pediátricas atendidas en el hospital clínico de Santiago de Compostela. *Rev Toxicol [Internet]*. 2002;19:85-8 [consultado 29 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91919206>
11. Mintegi Raso S, Azkunaga Santibáñez B, Bizkarra Azurmendi I, del Arco León L. *Manual de intoxicaciones en Pediatría*. 3.ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2012.
12. Sponheim S, Aune H, Gulliksen M, Mørland J. Pharmacokinetics of trimeprazine in children. *Pharmacol Toxicol*. 1990;67:243-5 [consultado 29 Dic 2017]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1990.tb00821.x>
13. Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio, 1, 3.ª ed. Barcelona: Masson; 1997.
14. Chueca Rodríguez MP, Izquierdo Quirce JF, Ventura Pedret S. Interferencias en la medición de drogas de abuso en orina. *Barcelona: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología*; 2010.
15. Martínez González MA. Criterios cuantitativos en toxicología forense. *Rev Esp Med Legal [Internet]*. 2014;40:30-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reml.2013.03.002>