

CARTAS CIENTÍFICAS

Falsos positivos en el despistaje de metadona en orina secundarios a tapentadol

False positives in urine methadone screening secondary to tapentadol

Isabel Gomila Muñiz¹, Miguel Ángel Elorza Guerrero², Miguel Ángel Servera Pieras¹, Jordi Puigurriquer Ferrando³, Jordi Tarradas Torras⁴, Bernardino Barceló Martín²

El tapentadol (Palexia®) es un analgésico opioide atípico, disponible en España desde 2011, indicado para el tratamiento del dolor que solo responde a analgésicos opioides, tanto agudo de moderado a intenso, como crónico¹. Actúa de forma sinérgica como agonista del receptor opioide μ y como inhibidor de la recaptación de noradrenalina, lo que explica su potencia analgésica².

A nivel mundial se está produciendo un incremento en el uso y abuso de opioides, hasta el punto que los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de EE.UU. recomiendan realizar análisis de orina, para detectar abuso de sustancias no prescritas³. Los métodos más habituales para realizar estos análisis de despistaje o cribado son inmunoensayos. Por ello es importante que los profesionales que los solicitan conozcan sus limitaciones. Los inmunoensayos para opiáceos fueron diseñados para identificar la adicción a la heroína, mediante la detección de su principal metabolito, la morfina. Sin embargo, la capacidad para detectar otros opioides semisintéticos (oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona y dihidrocodeína) y sintéticos (metadona, buprenorfina, fentanilo, tramadol y meperidina) es baja o nula, por lo que pueden producirse falsos negativos (FN). Por este motivo, se han desarrollado inmunoensayos más específicos, incluido el metabolito inmediato de la heroína, 6-monoacetilmorfina. También se han documentado falsos positivos (FP) en los inmunoensayos para opiáceos (quinolonas y rifampina⁴) y para opioides sintéticos. Concretamente, la risperidona en el inmunoensayo de fentanilo⁵ y la amisulprida, sulpirida y codeína en el de buprenorfina⁶. El tapentadol ha generado resultados FP en el inmunoensayo de metadona⁷. Además del tapentadol, en los inmunoensayos de metadona, se han documentado FP causados por vortioxetina, difenhidramina, doxilamina y verapamilo^{4,7,8}.

La estrategia analítica en los laboratorios de toxicología clínica y forense consiste en confirmar los resultados positivos obtenidos por los inmu-

noensayos. Para ello, se utilizan métodos basados en espectrometría de masas (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem; LC-MS/MS o cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas; GC-MS)⁴. Desde hace poco tiempo también se contempla la posibilidad de aplicar directamente la LC-MS/MS para detectar un número elevado de sustancias, evitando el cribado inicial⁹. Desafortunadamente, los protocolos de confirmación no están generalizados en los servicios de urgencias (SU) españoles por la falta de disponibilidad tecnológica en los laboratorios hospitalarios.

Los pacientes con dolor crónico acuden principalmente a los SU por incapacidad para controlar el dolor. Además padecen mayores problemas de salud mental respecto a la población general¹⁰. En función de la anamnesis, de factores clínicos y de los protocolos vigentes en los SU, se pueden solicitar análisis de despistaje de drogas en orina.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) analizar el perfil de los pacientes con un FP a metadona secundario a tapentadol atendidos en los SU; y 2) analizar el grado de concordancia entre los resultados obtenidos por inmunoensayo con los obtenidos con los métodos de confirmación y la medicación del paciente.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo entre 2016 y 2019 de los pacientes atendidos en los SU de dos hospitales en los cuales se confirmó tapentadol tras la detección de resultado de positivo a metadona en el despistaje de drogas de abuso (inmunoensayo DRI® para metadona). Se registró sexo, edad, motivo de consulta, hábitos tóxicos, antecedentes patológicos relacionados con dolor crónico, medicación habitual y diagnóstico al alta. La confirmación de drogas y el cribado toxicológico ampliado se realizó por GC-MS (Agilent HP7890A/5975C, Agilent Technologies). Concretamente, los iones diagnósticos para la detección de tapentadol sin derivatizar fueron m/z 58, 59, y 221. El etanol en suero se determinó por un método enzimático (alcohol deshidrogenasa).

Se detectó tapentadol en 5 (1,25%) pacientes de los 399 análisis

de confirmación de drogas en orina. Ningún positivo a metadona lo fue por otra sustancia; en un paciente se detectó tapentadol en dos episodios. Los datos clínicos y los resultados toxicológicos se presentan en las Tablas 1 y 2. Los 5 pacientes tenían en común un tratamiento farmacológico contra el dolor crónico y problemas de adicción al alcohol o drogas. Los 5 casos presentaron un resultado FP para la metadona debido a la presencia de tapentadol.

En nuestro estudio, la detección de tapentadol, la historia clínica y farmacológica de los pacientes y el hecho de que ninguna de las otras sustancias detectadas esté asociada a FP a metadona, confirmaría que la causa común del FP fue el tapentadol. Estos resultados concuerdan con los hallados por Collins *et al.* utilizando el mismo método⁷. Sin embargo, difieren de los obtenidos con el inmunoensayo Syva EMIT II® en el que no se observaron FP¹¹.

El tapentadol sufre un extenso metabolismo, principalmente a través de la conjugación (70%), formando glucurónido y sulfato de tapentadol, y oxidación por el complejo CYP450 (15%), formando N-desmetiltapentadol e hidroxyiltapentadol². Collins *et al.* postularon que el resto fenilalquilamina que el tapentadol y sus metabolitos comparten con la metadona es el responsable de la reactividad cruzada⁷.

Respecto al análisis del grado de concordancia entre el resto de los resultados obtenidos, en el caso 1, el cribado y confirmación de benzodiazepinas resultaron negativos, a pesar de la alta sospecha clínica; dicho resultado podría explicarse por la presencia de una benzodiazepina no incluida en el protocolo de confirmación, a concentraciones por debajo del límite de detección o a una insuficiente hidrólisis de los glucurónidos¹². En el caso 2, se produjo un triple resultado FP a anfetaminas, éxtasis y antidepresivos tricíclicos, causado por trazodona, fenofibrato y quetiapina, respectivamente, fármacos que tenía prescritos la paciente y

Tabla 1. Datos clínicos de los pacientes positivos para tapentadol

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4.1*	Caso 4.2*	Caso 5
Edad (años)/ Sexo (H/M)	75/H	71/M	44/H		40/H	45/H
Hábitos tóxicos	Enolismo	Exenolismo severo Tabaquismo	Cannabis y cocaína Alcohol ocasional		Politoxicomanía en remisión Enolismo	Cocaína Enolismo
Antecedentes patológicos (relacionados con dolor crónico)	Polineuropatía mixta Fracturas (vértebra lumbar, cadera) Limitación funcional para desplazarse	Neuropatía cubital Osteoporosis	Artrosis degenerativa secundaria a accidente Hernias discales Lumbalgia crónica Polineuropatía sensitiva		Espondilitis anquilosante	Hernias discales Lumbalgia intensa
Motivo de consulta	Disminución del nivel de conciencia (GCS12) Insuficiencia respiratoria aguda	Intoxicación voluntaria aguda (80 comprimidos 50 mg tapentadol retard) Disminución del nivel de conciencia (GCS 3)	Sobreingesta medicamentosa secundaria a dolor agudo (GCS 15)	Alucinaciones visuales Alteración de conducta Dolor clavicular	Intoxicación etílica por cefalea (GCS 15)	Sobreingesta autolítica en contexto de intoxicación etílica y dolor lumbar crónico
Dosis tapentadol	25 mg/12 h retard	100 mg/12 h retard	100 mg/12 h retard	250 mg/12 h retard	250 mg/12 h retard	50 mg/12 h retard
Medicación habitual	Bemiparina, bromuro de ipratropio, carbocisteína, dexketoprofeno, escitalopram, esomeprazol, espironolactona, fentanilo, furosemida, gabapentina, insulina, lactulosa, levofloxacino, lidocaína, sulfato ferroso, tapentadol, vitaminas B1, B2, B12	Alprazolam, atorvastatina, carbonato calcio, candesartan, colecalciferol, escitalopram, fenofibrato, indacaterol, glicopirronio bromuro, omeprazol, paracetamol, pregabalina, quetiapina, tapentadol, trazodona	Cianocobalamina, metformina, omeprazol, paracetamol, pregabalina, tapentadol, vildagliptina	Buprenorfina, paracetamol, pregabalina, tapentadol, zolpidem (tramadol administrado en SU)	Alprazolam, buprenorfina, lorazepam, lometazepam, paracetamol, pregabalina, tapentadol	Alprazolam, desvenlafaxina, diazepam, tapentadol, terbutalina, tramadol
Diagnóstico al alta	Insuficiencia respiratoria hipercápnica con acidosis respiratoria multifactorial. Depresión respiratoria por intoxicación por benzodiazepinas (falso negativo en orina)	Intoxicación por tapentadol con probable ideación autolítica	Sobreingesta medicamentosa con intención analgésica Trastorno por consumo de tóxicos (cannabis, cocaína) Probable abuso de opiáceos	Alteración del patrón del sueño	Intoxicación por cocaína Problema social	Intento de suicidio en contexto de trastorno adaptativo Intoxicación por opioides

GSC: Escala de Coma de Glasgow; H: hombre; M: mujer; SU: servicio de urgencias.

*Caso 4.1 y 4.2 corresponde al mismo paciente atendido en 2 ocasiones.

conocidos responsables de resultados FP^{4,13,14}. En el caso 3, los resultados positivos de cocaína y cannabis se confirmaron con la detección de sus metabolitos. Resultados esperables, ya que no se han descrito FP en los inmunoensayos de cocaína, diseñados frente a benzoilecgonina, ni tampoco en el inmunoensayo DRI[®] para cannabinoides utilizado⁴. En el caso 4, en el primer episodio se produjo el FP a tapentadol y en el segundo, un FP a anfetaminas debido a MDMA¹⁴. Finalmente, en el caso 5 los positivos de cocaína, buprenorfina y benzodiazepinas también fueron confirmados.

Los cribados de drogas en orina son particularmente útiles cuando los pacientes no declaran las sustancias consumidas o cuando presentan un estado mental alterado de origen no filiado¹⁵. Los casos 1 y 2 estarían incluidos en este último supuesto. Sin embargo, el diagnóstico definitivo solo fue posible después de los análisis de confirmación. Por otra parte, el perfil de adicción a drogas de los otros casos hacía verosímil el consumo de metadona o anfetaminas, desmentido por los análisis de confirmación. En este contexto, destaca especialmente el caso 4, un paciente

politoxicómano y polifrecuentador, que ya había presentado una intoxicación aguda por metadona.

La detección de tapentadol solo es posible si se realiza una búsqueda dirigida, por lo que la incidencia real de esta sustancia puede estar subestimada. Debido al carácter retrospectivo del estudio, no fue posible su cuantificación.

Los pacientes con dolor crónico y problemas de adicción atendidos en SU pueden precisar la solicitud de un despistaje de drogas en orina. Estas pruebas complementan el diagnóstico y orientan para guiar posibles tratamientos. Sin embargo, tienen limi-

Tabla 2. Resultados analíticos de los pacientes positivos para tapentadol

Estudio toxicológico	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4.1*	Caso 4.2*	Caso 5
Test cualitativo positivo para: (inmunoensayo)	Metadona	Metadona Benzodiacepinas Anfetaminas Éxtasis ADT	Metadona Cocaína Cannabis	Metadona	Metadona Benzodiacepinas Cocaína Anfetaminas Éxtasis Buprenorfina Etilglucuronido	Metadona Cocaína Benzodiacepinas
Confirmación de metadona y EDDP (GC-MS)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Confirmaciones positivas y detección de otras drogas y fármacos (GC-MS)	Tapentadol Escitalopram	Tapentadol Alprazolam Trazodona Fenofibrato Quetiapina Escitalopram	Tapentadol Cocaína, Ecgoninametiléster, Metilecgonina, y Benzoilecgonina THC-COOH	Tapentadol	Tapentadol Diazepam, Nordiazepam, Oxazepam, Alprazolam, Lormetazepam y Lorazepam Cocaína, Ecgoninametiléster, Benzoilecgonina MDMA, MDA Buprenorfina ^a Pregabalina Acetaminofeno	Tapentadol Cocaína, Ecgoninametiléster, Benzoilecgonina Tramadol Desvenlafaxina Benzodiacepinas: no determinado ^b
Etanol suero	< 0,1 g/L	< 0,1 g/L	< 0,1 g/L	< 0,1 g/L	< 0,1 g/L	0,77 g/L

^aConfirmación mediante LC-MS/MS. ^bMuestra de orina insuficiente para confirmación de benzodiacepinas.

ADT: antidepresivos tricíclicos; EDDP: 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidina (metabolito principal de la metadona); MDMA: 3,4-metilendioxi-metanfetamina (éxtasis); MDA: 3,4-metilendioxi-anfetamina (metabolito principal del éxtasis); THC-COOH: ácido 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxílico.

*Casos 4.1 y 4.2 corresponde al mismo paciente atendido en 2 ocasiones.

taciones, como puede observarse en la serie de casos presentados. Sirvan estos resultados para alertar de la posibilidad de que en pacientes en tratamiento o intoxicados con tapentadol también pueden generarse resultados erróneos. Todo ello refuerza la necesidad de la existencia de laboratorios de toxicología de referencia, así como la creación de circuitos de derivación de muestras entre hospitales hacia estos laboratorios.

Bibliografía

- 1 AEMPS Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de La AEMPS. (Consultado 3 Marzo 2020). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
- 2 Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Lange C, Göhler K. Absorption, metabolism, and excretion of 14C-labeled Tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2007;32:163-9.
- 3 Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States. *J Am Med Assoc.* 2016;315:1624-45.
- 4 Moeller KE, Kissack JC, Atayee RS, Lee KC. Clinical Interpretation of Urine Drug Tests: What Clinicians Need to Know About Urine Drug Screens. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:774-96.
- 5 Wang BT, Colby JM, Wu AHB, Lynch KL. Cross-reactivity of acetylfentanyl and risperidone with a fentanyl immunoassay. *J Anal Toxicol.* 2014;38:672-5.
- 6 Berg J, Schjøtt JD, Fossan KO, Riedel B. Cross-reactivity of the CEDIA buprenorphine assay in drugs-of-abuse screening: influence of dose and metabolites of opioids. *Subst Abuse Rehabil.* 2015:131.
- 7 Collins AA, Merritt AP, Bourland JA. Cross-Reactivity of tapentadol specimens with DRI methadone enzyme immunoassay. *J Anal Toxicol.* 2012;36:582-7.
- 8 Uljon S, Kataria Y, Flood JG. Vortioxetine use may cause false positive immunoassay results for urine methadone. *Clin Chim Acta.* 2019;499:1-3.
- 9 Gencheva R, Petrides A, Kantartjis M, Tanasijevic M, Dahlin JL, Melanson S. Clinical benefits of direct-to-definitive testing for monitoring compliance in pain management. *Pain Physician.* 2018;21:E583-92.
- 10 Poulin PA, Nelli J, Tremblay S, Small R, Caluyong MB, Freeman Jeffrey, et al. Chronic pain in the emergency department: A pilot mixed-methods cross-sectional study examining patient characteristics and reasons for presentations. *Pain Res Manag.* 2016;2016:30923.
- 11 Mullins ME, Hock K, Scott MG. Does therapeutic use of tapentadol cause false-positive urine screens for methadone or opiates? *Clin Toxicol.* 2015;53:493-4.
- 12 Klette KL, Wiegand RF, Horn CK, Stout PR, Maglulio J. Urine benzodiazepine screening using Roche Online® KIMS immunoassay with β -glucuronidase hydrolysis and confirmation by gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2005;29:193-200.
- 13 Quesada L, Gomila I, Fe A, Servera MA, Yates C, Morell-García D, et al. Fenofibrac acid can cause false-positive urine methylenedioxymethamphetamine immunoassay results. *J Anal Toxicol.* 2015;39:734-40.
- 14 Roset Ferrer C, Gomila Muñoz I, Elorza Guerrero MÁ, Puiguirguer Ferrando J, Lecina Estean MÁ, Tuero León G, et al. Amphetamine and methamphetamine poisonings attended in hospital emergency departments: clinical features and the usefulness of laboratory confirmation. *Emergencias.* 2020;32:26-32.
- 15 Van Wijk XMR, Goodnough R, Colby JM. Mass spectrometry in emergency toxicology: Current state and future applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019;56:225-38.

Filiación de los autores: ¹Servicio de Análisis Clínicos, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España. ²Servicio de Análisis Clínicos, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España. ³Servicio de Urgencias, Unidad de Toxicología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España. ⁴Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España.
Correo electrónico: bernardino.barcelo@ssib.es

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación al presente artículo.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa de financiación y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Editor responsable: Guillermo Burillo Putze.

Correspondencia: Bernardino Barceló Martín. Servicio de Análisis Clínicos Unidad de Toxicología Clínica Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa) Hospital Universitari Son Espases. Carretera de Valldemossa, 79. 07120 Palma de Mallorca, España.