

## LABORATORIO CLÍNICO

## ¿Cuál es la utilidad clínica de un estudio toxicológico?

Sandra Solari G, Juan Carlos Ríos B.

### *Clinical usefulness of toxicology testing*

*A toxicology testing is the search by the laboratory of the possible etiologic agents that can cause poisoning. Given the wide variety of substances that can poison a person, the laboratories should work coordinated with the emergency wards in order to determine the appropriate tests menu and the required turn around time according to the most frequent causes of intoxication in the local population. Toxicology laboratories should provide two tiers of drug testing: selected drug tests in blood/urine and comprehensive or broad-spectrum toxicological testing in the same or other samples. The medical order must always include the suspected diagnosis, which is responsibility of the physician requesting the test. A most important issue in the study of a poisoned patient is the opportunity when the samples are drawn, which should be at the emergency room since a delay in sample collection implies losing unrecoverable information. Samples should be sent to the laboratory for either immediate analysis or later comprehensive toxicological tests, so that laboratories must have procedures for the proper storage and preservation of samples. Poison control centers provide assistance to clinicians in considering certain drugs etiologies and in selecting specific tests (Rev Méd Chile 2009; 137: 1395-9).*

*(Key words: Chlorpromazine; Clinical laboratory techniques; Toxicology)*

#### RESUMEN

*Un estudio toxicológico es la búsqueda por parte del laboratorio de los posibles agentes etiológicos de un cuadro clínico de intoxicación. Dada la gran variedad de sustancias con que se puede intoxicar un individuo, los laboratorios deben trabajar coordinadamente con los Servicios de Urgencia para consensuar los exámenes necesarios en esta área y sus tiempos de respuesta, de acuerdo al tipo de población y las causas de intoxicaciones más frecuentes en su medio local. Los laboratorios toxicológicos deben proveer dos niveles de exámenes: los análisis específicos de drogas en sangre/orina y los estudios toxicológicos avanzados o ampliados en estas mismas muestras u otras. La orden médica siempre debe incluir la sospecha diagnóstica, lo cual es responsabilidad del médico que solicita el examen. Lo más importante para el estudio de un paciente intoxicado es el momento de la obtención de las muestras, que debe ser al ingreso en el Servicio de Urgencia, ya que un retraso en tomarlas implicaría la pérdida de una información irrecuperable. Las muestras deben ser enviadas al laboratorio, ya sea para su análisis inmediato o para estudios toxicológicos ampliados posteriores, por lo que los laboratorios deben tener procedimientos para el correcto almacenamiento y preservación de las muestras. Los Centros de Información Toxicológica colaboran con el clínico orientándolo en la solicitud de exámenes, como también entregándole información acerca de las posibles drogas involucradas en una intoxicación.*

Departamento de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

DE LA VIDA REAL

*Paciente de 1 año 4 meses, sexo femenino, es ingresada al Servicio de Urgencia por compromiso de conciencia. Como antecedente destaca una hospitalización hace 15 días con un cuadro clínico similar, sin diagnóstico concluyente al alta. Al ingreso actual, se solicitan muestras de sangre y orina para eventuales estudios toxicológicos posteriores, las cuales se guardan refrigeradas. La niña se recupera completamente en 3 días sólo con medidas de soporte, descartándose las alternativas diagnósticas más probables. Dado que el estudio etiológico del compromiso de conciencia ha sido negativo, el médico tratante solicita realizar análisis toxicológicos a las muestras guardadas. El resultado demuestra la presencia de clorpromazina en sangre y orina. ¿Qué hubiera sucedido si el médico de urgencia no hubiese solicitado tomar y guardar las muestras de sangre y orina?*

¿QUÉ ES LA TOXICOLOGÍA?

La toxicología es el estudio de sustancias que dañan a los organismos vivos, ya sea a nivel celular o molecular. Desde el punto de vista funcional, esta disciplina se puede dividir en toxicología clínica, medioambiental, ocupacional y forense. La toxicología clínica se enfoca al daño causado por exposición aguda o crónica a concentraciones excesivas de una sustancia. Paracelso (1493-1541) señaló: *“¿Hay algo que no sea veneno? Todas las cosas son veneno y no hay nada que no lo sea. Solamente la dosis determina que una cosa sea o no veneno”*, haciendo hincapié, ya en esa época, en que la única diferencia entre un medicamento y un veneno es la dosis<sup>1</sup>.

De acuerdo a las cifras del informe anual de la *“American Association of Poison Control Centers’ National Poison Data System (NPDS)”* durante el año 2007 hubo 2,5 millones de exposiciones a tóxicos en seres humanos en Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.), de las cuales 83% fueron accidentales y 17% intencionales, siendo los medicamentos las sustancias principalmente involucradas<sup>2</sup>.

En Chile, de acuerdo a datos del Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC), durante el año 2007 se registraron 27.363 exposiciones a tóxicos, de las cuales 56% afectaron a pacientes de sexo femenino. Los principales agentes fueron los medicamentos, seguidos por los productos de uso doméstico, las mordeduras o picaduras de animales, los plaguicidas y los productos de aseo industrial. Cabe destacar

que 67% del total de intoxicaciones tuvo causa accidental y 29% intencional<sup>3</sup>.

¿EN QUÉ CONSISTE UN ESTUDIO TOXICOLÓGICO?

Un estudio toxicológico es la búsqueda, por parte del laboratorio, de los posibles agentes etiológicos causantes de un cuadro clínico de intoxicación.

Dada la gran variedad de sustancias con que se puede intoxicar un individuo, los laboratorios deben trabajar coordinadamente con los Servicios de Urgencia para determinar el apropiado repertorio de exámenes y los tiempos de respuesta requeridos, de acuerdo a la realidad local, respecto del tipo de población y las causas más frecuentes de intoxicaciones.

Según las recomendaciones de la *“National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)”* de EE.UU.<sup>4</sup>, los laboratorios toxicológicos deben proveer dos niveles de análisis:

1. El primer nivel incluye el análisis de urgencia de determinados exámenes cuantitativos en sangre o exámenes cualitativos en orina (estudio de tamizaje o de *screening*). En la Tabla 1 se observan aquellos tests considerados en este nivel por el Laboratorio de Toxicología del Servicio de Laboratorios Clínicos de la Red de Salud UC. El tiempo de respuesta requerido para los tests cuantitativos en sangre debe ser igual o menor a 1 h; en el caso de los cualitativos en orina, éstos tienen menor urgencia, ya que no se correlacionan tan bien con los efectos clínicos y por lo tanto son de menor utilidad<sup>4,5</sup>.

**Tabla 1. Primer nivel de exámenes en el Laboratorio de Toxicología del Servicio de Laboratorios Clínicos de la Red de Salud UC**

Exámenes cuantitativos en sangre (suero o plasma)	Exámenes cualitativos en orina
Acetaminofeno (Paracetamol)	Anfetaminas
Ácido Valproico	Antidepresivos tricíclicos (ATC)*
Carbamazepina	Barbitúricos
Digoxina	Benzodiazepinas
Etanol	Canabinoides
Fenitoína	Cocaína
Litio	Opiáceos
Salicilato	
Teofilina	

\*Se deben considerar las limitaciones de especificidad, ya que presentan reacción cruzada con otras drogas que tienen estructura tricíclica, por lo que sus resultados deben ser interpretados en conjunto con el electrocardiograma.

2. El segundo nivel de exámenes de drogas (estudios toxicológicos avanzados o ampliados), es para pacientes que se mantienen con compromiso de conciencia o con otros signos de intoxicación, en los cuales se requiere un análisis de “amplio espectro” para la búsqueda de sustancias que no son identificadas en el primer nivel y también para confirmar resultados iniciales del *screening*. Este tipo de estudio permite el análisis de muestras de sangre, orina, contenido gástrico, vómito e incluso el medicamento sospechado. Para poder realizar el segundo nivel de exámenes se requiere de tecnologías como cromatografía en capa fina, cromatografía líquida o de gas con detección de espectrometría de masa; además de operadores con experiencia para su correcto análisis. Los tiempos de respuesta de estas metodologías son de al menos cuatro horas. Los resultados de estos exámenes contribuyen con información útil en casos difíciles y pueden ser usados también para el manejo a largo plazo o consejería de los pacientes<sup>4,5</sup>.

Los estudios toxicológicos avanzados deben ser derivados a centros especializados que cuenten no sólo con la tecnología, sino también con toxicólogos que asesoren al clínico en la solicitud de exámenes y lo apoyen en su correcta interpretación.

¿CUÁL ES LA VALIDEZ DE UN ESTUDIO TOXICOLÓGICO AVANZADO?

De un universo de más de 10.000 posibles drogas o toxinas que pueden causar una intoxicación, los estudios toxicológicos ampliados están dirigidos a la búsqueda de alrededor de 300 de éstos, los cuales dan cuenta de más de 80% de los agentes etiológicos de las intoxicaciones<sup>6</sup>. Se debe considerar que para poder detectar muchas drogas diferentes, los estudios toxicológicos ampliados incluyen múltiples métodos con alta especificidad, pero la capacidad de detectar pequeñas concentraciones de algunas drogas (sensibilidad analítica) puede ser mala, resultando en falsos negativos. Por otro lado, algunas drogas que se encuentran presentes en niveles terapéuticos pueden ser detectadas en estos estudios, aunque no estén causando los síntomas clínicos (falsos positivos clínicos). Dado que no todas las sustancias se detectan en un estudio toxicológico, un resultado negativo no siempre descarta la posibilidad de una intoxicación. Es así como el valor predictivo negativo de un examen toxicológico ampliado es cercano a 70% y el valor predictivo positivo es de alrededor de 90%<sup>5</sup>. El valor predictivo negativo puede aumentar en la medida en que en la orden médica se indique la sospecha diagnóstica, lo cual es responsabilidad del médico que solicita el examen.

IMPORTANCIA DE LA MUESTRA PARA UN ESTUDIO TOXICOLÓGICO

Lo más importante para el estudio de un paciente intoxicado es el momento de la obtención de la muestra.

Frente a la sospecha clínica de una intoxicación, siempre se deben tomar muestras de sangre y orina al momento del ingreso del paciente y éstas deben ser enviadas al laboratorio de toxicología, con la solicitud respectiva, consignando en la orden médica la sospecha diagnóstica. Si inicialmente se pidieron exámenes del primer nivel y posteriormente se requieren análisis de segundo nivel, éstos deben ser realizados en las mismas muestras tomadas al ingreso<sup>6</sup>. Por esta razón, el laboratorio debe tener procedimientos escritos para el correcto almacenamiento y preservación de las muestras, que por lo general pueden mantenerse refrigeradas<sup>7</sup>. En pacientes en que por la naturaleza del cuadro clínico se les realiza lavado gástrico, el contenido del primer lavado debe ser guardado refrigerado para incluirlo en un posterior estudio toxicológico avanzado. Lo anteriormente expuesto es también válido para las muestras de vómito o medicamento.

En aquellos pacientes en que no se sospecha claramente una intoxicación, pero que se presentan con cuadros clínicos inusuales, se deben tomar también muestras de sangre y orina al

momento del ingreso y solicitar al laboratorio que las almacene refrigeradas temporalmente. Si el paciente se recupera o se llega a un diagnóstico etiológico diferente al de intoxicación, estas muestras pueden ser eliminadas<sup>6</sup>.

Es imperativo recordar que un retraso en tomar las muestras requeridas va a disminuir el valor de un estudio toxicológico posterior y se puede perder información extremadamente valiosa<sup>5,7</sup>.

Las condiciones de recolección de las muestras para los exámenes de primer y segundo nivel en los casos de pacientes con sospecha de una evidente intoxicación o con cuadro clínico de presentación inusual se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Como se mencionó al inicio, el trabajo coordinado de los laboratorios de toxicología con los Servicios de Urgencia es importante para definir la necesidad de exámenes de primer y segundo nivel. De acuerdo a cifras del Laboratorio de Toxicología del Servicio de Laboratorios Clínicos de la Red de Salud UC, durante el año 2008 se recibieron muestras de sangre y orina de 275 pacientes para análisis toxicológicos avanzados. En 90% de las muestras se encontró la presencia de alguna sustancia, siendo las más frecuentes las benzodiazepinas y los antidepresivos, seguidas de los analgésicos/antiinflamatorios y las drogas de abuso como cocaína y marihuana (datos no publicados).

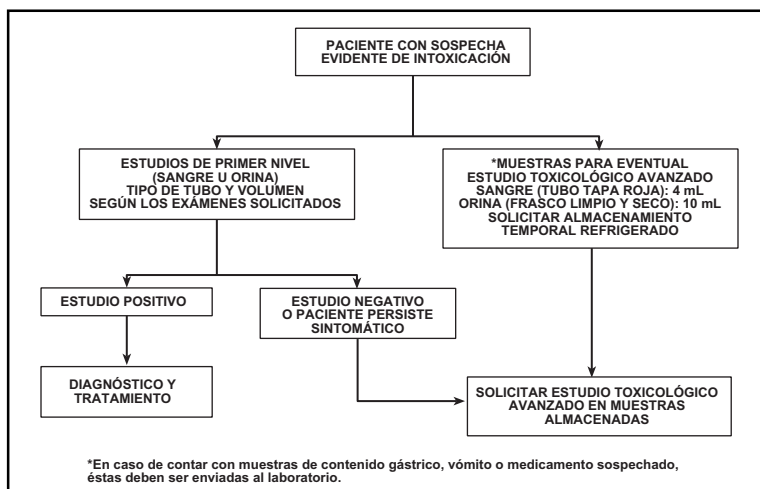


Figura 1. Algoritmo de solicitud de exámenes toxicológicos en paciente con sospecha clínica de intoxicación.

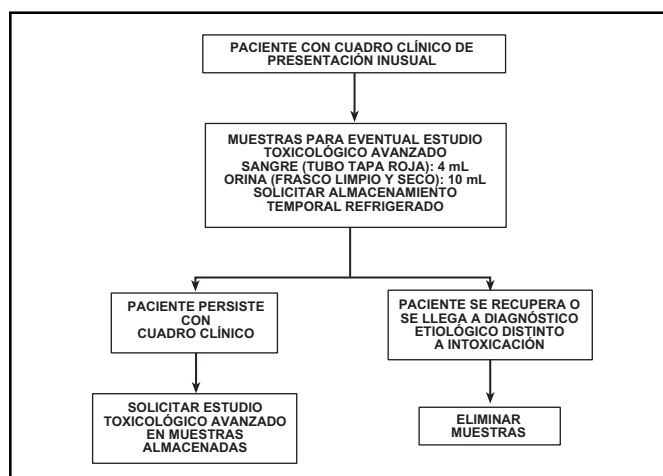


Figura 2. Algoritmo de solicitud de exámenes toxicológicos en paciente con cuadro clínico de presentación inusual.

#### CONCLUSIONES

Para obtener la mayor utilidad clínica de un estudio toxicológico es necesario recordar los siguientes puntos:

1. Los Servicios de Urgencia deben trabajar coordinadamente con los laboratorios.
2. La sospecha clínica debe ser siempre informada al laboratorio en la orden de solicitud de exámenes.
3. Se deben obtener muestras de sangre y orina al momento del ingreso. En caso de contar con

muestras de contenido gástrico, vómito o del medicamento sospechado, éstas deben ser enviadas al laboratorio.

4. Los Servicios de Salud deben conocer los laboratorios especializados donde solicitar los estudios toxicológicos avanzados.
5. Los centros de información toxicológica son de gran utilidad para proveer información sobre las distintas drogas como agentes etiológicos de las intoxicaciones y colaboran en la adecuada solicitud de exámenes.

#### REFERENCIAS

1. RAINEY P. Laboratory Principles. En: Florenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Ed. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 8<sup>th</sup> Edition. EEUU: McGraw-Hill; 2006; 89-108.
2. BRONSTEIN A, SPYKER D, CANTILENA L, GREEN J, RUMACK B, HEARD S. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Tox* 2008; 46: 927-1057.
3. RÍOS J, PARIS E, MAQUEIRA D, MIERES J, BETTINI M, CERDA P ET AL. Epidemiología de las Intoxicaciones: Análisis de las llamadas efectuadas durante el año 2007 al Centro de Información Toxicológica (CITUC) de la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Cuad Med Soc (Chile)* 2009; 49: 49-60.
4. WU A, MCKAY C, BROUSSARD L, HOFFMAN R, KWONG T, MOYER T 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: 357-89.
5. PARKER K, KWONG TC. The toxicology Laboratory. En: *The Clinical Toxicology Laboratory*. EEUU, AACC Press; 2001; 455-64.
6. OLSON K. Comprehensive evaluation and treatment. En: *Poisoning & drug overdose*. EEUU, McGraw-Hill Professional; 2003; 1-65.
7. PETERS FT. Stability of analytes in biosamples – an important issue in clinical and forensic toxicology? *Anal Bioanal Chem* 2007; 388: 1505-19.