

# Positivo a opiáceos en análisis de drogas de abuso en orina tras consumo de semillas de amapola. A propósito de un caso

Villegas-Vallbona D.<sup>1</sup>, Llorente-Ballesteros M. T.<sup>2</sup>, Martínez-Galdámez M. E.<sup>3</sup>, Urquía-Grande M. L.<sup>4</sup>

*Sanid. mil.* 2023; 79 (1): 28-34, ISSN: 1887-8571

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** las semillas de amapola, cuyo consumo solas o contenidas en ciertos alimentos es considerado seguro en España desde el punto de vista toxicológico, presentan cierta cantidad de alcaloides opiáceos que pueden originar resultados «falsos positivos» en los análisis de drogas de abuso en muestras de orina, como los realizados de forma rutinaria, entre otros colectivos, al personal de las Fuerzas Armadas. A raíz de un caso detectado en el Instituto de Toxicología de la Defensa de resultado positivo a opiáceos en una persona que reportó el consumo de un pan con semillas de amapola, se propuso realizar un estudio de esta problemática y cómo abordarla desde el punto de vista analítico. **Material y método:** se estudió en dos voluntarios cómo afectó el consumo de dicho pan, analizándose muestras de orina, tanto por métodos de cribado como de confirmación, y se apoyó en una revisión bibliográfica empleando distintas bases de datos especializadas en referencia a la interferencia del consumo de semillas de amapola con las analíticas de drogas de abuso en muestras de orina. **Resultados:** aplicando el punto de corte de 300 ng/ml recomendado por la European Workplace Drug Testing Society (EWDTS) resultaron presuntamente positivos a opiáceos el 62,5% de los análisis de cribado. En ciertas muestras, el análisis de confirmación identificó codeína por encima del límite de detección establecido en la técnica analítica. La bibliografía apoyó estos resultados. **Conclusiones:** para abordar analíticamente esta problemática se ha propuesto incrementar, en la técnica analítica de confirmación, el punto de corte de confirmación y, asimismo, como otras posibles medidas a implementar se ha planteado la detección de tebaína como biomarcador específico del consumo de semillas de amapola y/o el incremento del punto de corte hasta los 2000 ng/ml.

**PALABRAS CLAVE:** Semillas de amapola, Alcaloides opiáceos, Análisis de drogas, Orina, Falso-positivo.

## Positive for opiates in urine drug of abuse test after poppy seed consumption. A case report

### SUMMARY

**Antecedents and objectives:** Poppy seeds, whose consumption alone or contained in certain foods is considered safe in Spain from the toxicological point of view, have different amounts of opioid alkaloids that can cause «false positive» results in the analysis of drugs of abuse in urine samples, such as those routinely performed, among other groups, on Armed Forces personnel. Following a case detected at the Institute of Toxicology of the Defense of a positive result to opiates in a person who reported the consumption of a bread containing poppy seeds, it was proposed to carry out a study of this problem and how to approach it from the analytical point of view. **Material and methods:** We studied how the consumption of this bread affected to two volunteers, analyzing urine samples by both screening and confirmation methods, and was supported by a literature review using different specialized databases in reference to the interference of the consumption of poppy seeds and products containing them with the analysis of drugs of abuse in urine samples. **Results:** Using the 300 ng/ml cut-off point, 62% of the screening tests were presumably positive to opiates. In certain samples the confirmatory analysis identified codeine above the established detection limit. The literature supported these results. **Conclusions:** In order to deal with this problem analytically, it has been proposed to increase the confirmation cut-off level in the analytical confirmatory technique. In addition, the detection of thebaine as a specific biomarker for poppy seed consumption and/or the increase of the cut-off point to 2000 ng/ml has been proposed as other possible measures to be implemented.

**KEYWORDS:** Poppy seeds, Opioid alkaloids, Drug test, Urine, False-positive.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la globalización ha modificado e influenciado muchas conductas y costumbres humanas, entre ellas, la alimentación. En los últimos años, la oferta en España de alimentos típicos de otros países y culturas ha aumentado considerablemente, tanto en número de productos como en disponibilidad. Uno de los alimentos en cuestión son las semillas de amapola (SA), que podemos encontrar fácilmente en tiendas de alimentación, herbolarios, supermercados y a través de plataformas genéricas de envío a domicilio. Es común encontrarlas solas o junto con otras semillas en productos de panadería y/o bollería, aunque también se pue-

<sup>1</sup> Teniente farmacéutico. Academia Central de la Defensa. Escuela Militar de Sanidad. Madrid. España.

<sup>2</sup> Coronel farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

<sup>3</sup> Comandante farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

<sup>4</sup> Responsable Área de Cromatografía. Instituto de Toxicología de la Defensa. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** María Teresa Llorente Ballesteros. Instituto de Toxicología de la Defensa. Edificio de Cuidados Mínimos (Séptima Planta). Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid. España. 914 222 625. mllobal@oc.mde.es

Recibido: 30 de septiembre de 2021

Aceptado: 08 de noviembre de 2021

DOI: 10.4321/S1887-85712023000100006

den encontrar a granel, preparados para infusión o extractos, como aceite de SA.

Las SA se obtienen de la adormidera (*Papaver somniferum L.*). Los alcaloides opiáceos, responsables de los efectos narcóticos, se encuentran de forma natural en el látex de la cápsula de adormidera y por sí solas las semillas no los contienen, sin embargo, es muy habitual que se contaminen fácilmente con los mismos en la recolección, principalmente durante el proceso de cosecha<sup>(1)</sup>. Esto hace que dichos alcaloides puedan ser ingeridos por los consumidores de productos que contienen o están elaborados a base de SA.

A nivel toxicológico, el Panel de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria sobre contaminantes en la cadena alimentaria (EFSA Panel Contam) publicó en 2018 un informe científico evaluando los riesgos para la salud pública, relacionados con la presencia de alcaloides opiáceos en SA, en el que estableció una dosis aguda de referencia (ARfD) de 10 µg morfina/Kg de peso corporal<sup>1</sup>. El informe destacó que en grupos de población con niveles medios-altos de exposición alimentaria a SA consideradas de alto nivel de alcaloides se superaba la ARfD en la mayoría de grupos de edad estudiados, principalmente a causa de los alcaloides morfina y codeína. Además, consideraba de gran importancia por parte de las empresas comercializadoras seguir las recomendaciones de la Comisión Europea, sobre buenas prácticas para prevenir y reducir la cantidad de alcaloides opiáceos en SA y productos a base de las mismas<sup>2</sup>, para cumplir con el máximo de referencia acordado por los Estados miembros de la UE de 10 mg/kg de morfina en SA para consumo humano directo<sup>3</sup>. Asimismo, destacaba la necesidad de recopilar datos toxicocinéticos de alcaloides opiáceos poco estudiados como la tebaína y la oripavina.

En España, la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) emitió en 2016 un informe de su comité científico en el que se evaluó la exposición a morfina de la población española por consumo de semillas de amapola<sup>4</sup>. Este informe concluyó que, con los datos utilizados, la estimación de consumo en la población española se encontraba en ese momento por debajo de la ARfD, considerándolo por tanto seguro. El propio informe, sin embargo, hizo hincapié en la gran dificultad de obtención de datos precisos acerca del modo de consumo de estos productos, lo que generó cierta incertidumbre a las conclusiones realizadas.

En el ámbito del Ministerio de Defensa –de acuerdo al Plan General de Drogas de las Fuerzas Armadas<sup>5</sup> y a la Instrucción Técnica de 03/2019 de la Inspección General de Sanidad de la Defensa<sup>6</sup>– se considera, entre otras drogas, a los opiáceos, como drogas de abuso a investigar de forma rutinaria en muestras biológicas del personal de las Fuerzas Armadas, estableciendo un punto de corte en muestras de orina de 300 ng/ml, basado éste en las recomendaciones de la European Workplace Drug Testing Society (EWDTS)<sup>7</sup>. Los análisis presuntivos son realizados por los laboratorios de cribado de la red de farmacias militares de los Ejércitos, Armada, Órgano Central, Unidad Militar de Emergencias y Guardia Real y deben ser confirmados posteriormente en el laboratorio de referencia de drogas del Instituto de Toxicología de la Defensa (ITOXDEF).

A nivel de interacción con las analíticas de drogas de abuso en muestras biológicas, numerosas citas bibliográficas avalan el hecho de que puedan obtenerse resultados falsos positivos a opiáceos tras el consumo de SA, tanto mediante técnicas de cribado basadas en enzimoimmunoensayos como en técnicas de confirmación basadas en cromatografía-espectrometría de masas. Por ello, es importante destacar que el consumo de estos productos puede suponer un desafío analítico a la hora de interpretar un resultado positivo a opiáceos.

El objetivo principal de este artículo está orientado a profundizar sobre el consumo de semillas de amapola y su interferencia en la detección de opiáceos en muestras de orina, con el fin de dimensionar el problema en el personal de las Fuerzas Armadas, planteando un caso clínico registrado en el ITOXDEF, con la premisa de buscar soluciones analíticas, a fin de resolver la interferencia causada por el consumo de las mismas y poder discriminar su ingesta respecto a un consumidor de sustancias opioides ilícitas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Caso clínico

Mujer militar que, en dos análisis en orina rutinarios realizados de forma consecutiva por el laboratorio de cribado correspondiente mediante la técnica de enzimoimmunoensayo, obtiene resultados positivos a opiáceos. En el análisis de confirmación realizado en el ITOXDEF mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (HPLC-HRMS) se detecta en ambas muestras codeína por encima del límite de detección (LD). La interesada reporta el consumo de medicamentos que no suponen ninguna interacción en la técnica analítica realizada y, asimismo, indica que es consumidora habitual de un pan de molde de una marca comercial concreta que contiene SA. Tras dos días sin consumir dicho pan se le recolecta una nueva muestra, y tras 12 días sin consumir dicho pan se le recolecta una última muestra. Ambas muestras manifiestan resultados negativos en el análisis de cribado. En la tabla 1 se recogen los resultados obtenidos en todos los análisis realizados.

### Estudio

A la vista de los resultados obtenidos en este caso se realizó una revisión bibliográfica acerca de esta problemática y se diseñó un estudio para comprobar si el consumo del mismo pan reportado en el caso real es susceptible de arrojar similares resultados en análisis rutinarios. De entre el personal de este centro se eligieron dos voluntarios sanos, un varón de 29 años y una mujer de 40 años. Éstos consumieron una y dos rebanadas de dicho pan durante cinco y siete días respectivamente. De cada uno de ellos se recogió una muestra de orina diaria entre las 9:00 y las 10:00 horas y se analizó por la técnica de cribado (enzimoimmunoensayo). Las muestras que resultaron presuntamente positivas se analizaron también por la técnica de confirmación (HPLC-HRMS). Para cada voluntario se analizó una muestra de orina el día previo al inicio del consumo, así como varios días después del último día de consumo.

**Tabla 1.** Resultados obtenidos por EMIT y HPLC-MS e interpretación de las muestras analizadas del caso clínico descrito

Muestra	Laboratorio	Fecha análisis	Técnica analítica y resultado (ng/ml opiáceos)		Interpretación
I	Cribado	22-11-2019	EMIT	393	Presunto positivo
	ITOXDEF	25-11-2019	EMIT	361	Positivo
			HPLC-HRMS	62,51 (codeína)	
II	Cribado	6-02-2020	EMIT	593	Presunto positivo
	ITOXDEF	7-02-2020	EMIT	790	Positivo
			HPLC-HRMS	129,33 (codeína)	
III	Cribado	18-02-2020	EMIT	259	Negativo
	ITOXDEF	02-03-2020	EMIT	268	Negativo
			HPLC-HRMS	14,6 (codeína)	
IV	Cribado	28-02-2020	EMIT	<LD	Negativo
	ITOXDEF	2-03-2020	EMIT	<50	Negativo
			HPLC-HRMS	<LD	

**Métodos**

Para el estudio realizado se empleó la siguiente metodología:

- **Enzimoimmunoensayo:** se emplea como técnica analítica de cribado. Permite determinar semicuantitativamente diferentes drogas de abuso en muestras de orina. Es una técnica fácilmente automatizable, relativamente rápida, con un coste asequible y que no requiere manipulación o pretratamiento de las muestras de orina. Al emitir resultados presuntivos, aquellos que resulten positivos deben ser confirmados posteriormente por otra técnica de referencia, habitualmente basada en cromatografía-espectrometría de masas.

En este caso, se empleó un Autoanalizador Siemens Dimension Xpand Plus®, que utiliza para el ensayo de drogas de abuso la tecnología de inmunoensayo por multiplicación enzimática (EMIT), basada en la competencia por los puntos de unión a anticuerpos de la droga presente en la muestra y droga añadida marcada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y que expresa el resultado semicuantitativo de opiáceos en unidades de ng/ml de opiáceos en orina. La especificidad del ensayo viene marcada por los reactivos comerciales de Siemens. El equipo se calibró utilizando tres niveles de concentración (300, 1000 y 2000 ng/ml) y para el control de calidad se utilizó un control negativo de 200 ng/ml y un control positivo de 2500 ng/ml. El método utilizado está validado y se estimó el límite de detección (LD) en 50 ng/ml.

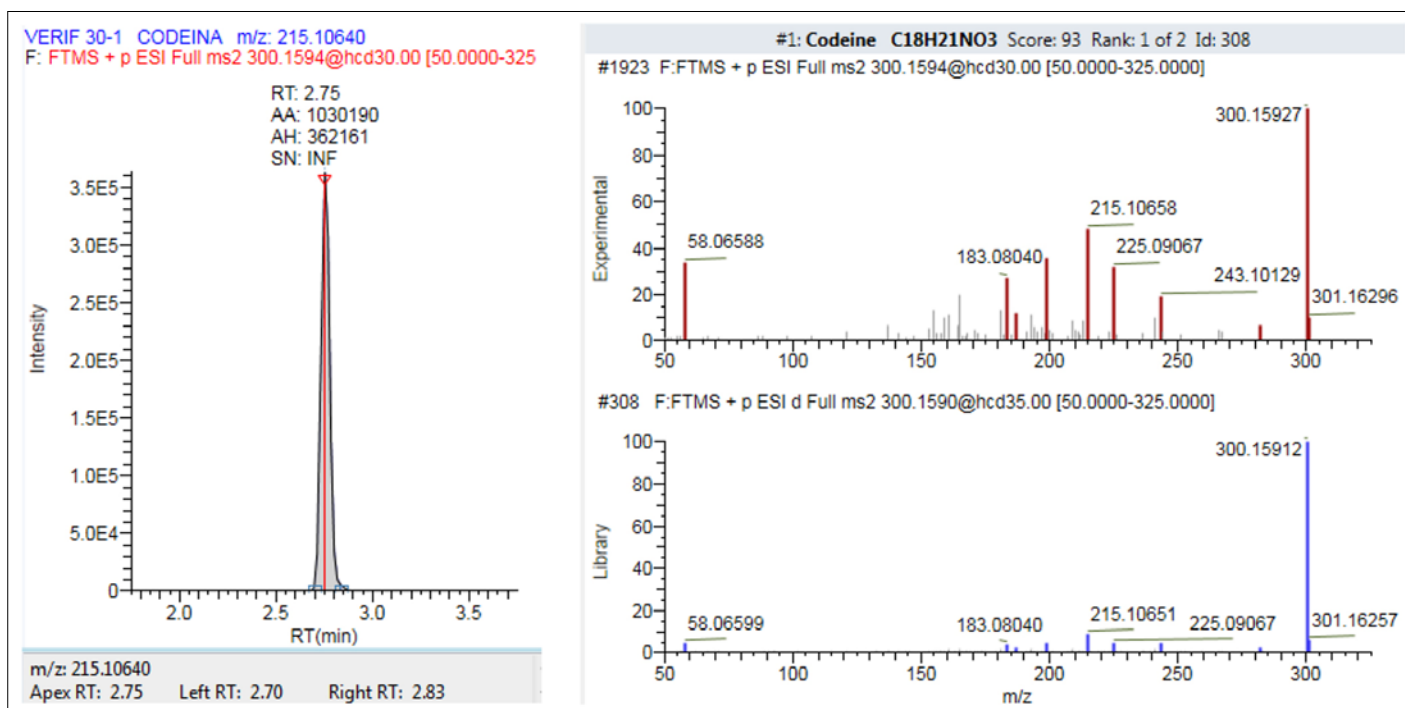
- **Cromatografía Líquida de Alta Eficacia acoplada a un Espectrómetro de Masas (HPLC-HRMS):** Se emplea como técnica de confirmación y de referencia. Permite identificar cualitativa y cuantitativamente diferentes drogas de abuso en muestras de orina. Entre ellas se estudian los alcaloides opiáceos morfina, codeína y sus metabolitos 6-monoacetilmorfina (marcador del

consumo de heroína) y 6-monoacetilcodeína. Esta técnica incrementa la fiabilidad de los resultados, ya que permite separar compuestos de gran peso molecular a través del HPLC y detectar de manera selectiva fragmentos en función de su relación masa/carga (m/z), facilitando así su identificación inequívoca.

Para la detección de alcaloides opiáceos se empleó un equipo HPLC Dionex Ultimate 3000 acoplado a un espectrómetro de masas Thermo Q Exactive (Orbitrap®) en modo de trabajo *Full Scan-Parallel reacting monitoring* (FS-PRM). La columna utilizada fue una ACE Excel 2 µm C18-PFP 100 x 2,1 mm a una temperatura fija de 40 °C. La separación cromatográfica se realizó con un flujo en gradiente utilizando como solventes agua y acetonitrilo en una relación inicial de 95:5. En estas condiciones los alcaloides opiáceos eluyen y una vez incorporados al espectrómetro de masas son identificados a partir de la masa exacta del ion precursor, cuantificados a partir de un fragmento (ión cuantificador) y la cualificación espectral se realiza a partir de otro fragmento iónico. En la tabla 2 se recogen el tiempo de retención y los iones de interés para cada uno de los compuestos. En la figura 1 se observa, como ejemplo, el cromatograma resuelto y el espectro de masas de la codeína. Se emplearon patrones internos deuterados para confirmar la presencia de los alcaloides opiáceos en las muestras de orina aplicando un criterio de desviación inferior al 30%. Como criterio de aceptación/rechazo para las verificaciones se aplicó un *response ratio* con un coeficiente de variación ≤20%, excepto para la 6-monoacetilmorfina que se aceptó ≤25%. Para la confirmación de los iones se aplicó un criterio de aceptación/rechazo de error de masa inferior a cinco partes por millón (ppm). Para cada uno de los alcaloides y metabolitos se establecieron LD a partir de los cuales

**Tabla 2.** Tiempo de retención cromatográfico y fragmentos de interés para la identificación de alcaloides opiáceos por la técnica de HPLC-HRMS (OrbiTrap®)

Alcaloide/metabolito	Tiempo de retención (minutos)	Precursor (m/z)	Ion cuantificador (m/z)	Ion cualificador (m/z)
Morfina	1,41-1,62	286,14377	201,09050	185,05960
Codeína	2,70-2,83	300,15942	215,10640	199,07490
6-monoacetilcodeína	3,79-4,00	342,16998	225,09050	58,06580
6-monoacetilmorfina	3,01-3,11	328,15433	211,07480	193,06420



**Figura 1.** Cromatograma y espectro de masas para la identificación de codeína con la técnica de confirmación HPLC-HRMS.

se consideró positiva su identificación cualitativa. El ensayo está acreditado por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) en la UNE-EN ISO/IEC 17025:2017, por la que se establecen los requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración, con n.º de expediente 610/LE1261.

- Apoyo a través de una revisión de literatura científica. Para ello, se consultaron bases de datos especializadas como: MedLine, ScienceDirect, ClinicalKey, y el empleo de términos MeSH como palabras clave «poppy seed», «urine drug testing», «opiates», «thebaine» y «false positive». Se utilizó como criterio de inclusión aquellos artículos de acceso libre o a través de la biblioteca virtual del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, y que estuviesen disponibles en idioma inglés o español. Se excluyeron aquellos artículos en los que se estudió la interacción únicamente en muestras de fluido oral o plasma, y no en orina.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos para los voluntarios del estudio se muestran en la tabla 3. En el voluntario que consumió dos rebanadas diarias se obtuvieron concentraciones por la técnica de cribado (EMIT) muy superiores al punto de corte (300 ng/ml), detectándose por la técnica de confirmación (HPLC-HRMS) dos muestras positivas a codeína. En el voluntario que consumió una rebanada diaria se obtuvieron resultados tanto negativos como presuntamente positivos por EMIT, mientras que por HPLC-HRMS se detectó codeína en todas las muestras pero siempre por debajo del LD. En este segundo voluntario se destacó un resultado por EMIT superior al punto corte incluso el primer día tras finalizar el consumo.

En la revisión bibliográfica, la búsqueda con los MeSH «poppy seed» y «urine drug testing» con el operador booleano

AND arrojó un total de 17 resultados desde el año 2000. La búsqueda con los Mesh «poppy seed» y «thebaine» con el operador booleano AND arrojó un total de 27 resultados desde el año 1997. Se revisaron los resúmenes y en algunos casos, el trabajo completo. Finalmente, fueron seleccionados 10 artículos que hacían alusión a la interferencia que genera el consumo de SA o alimentos que las contienen con la determinación de opiáceos en orina en análisis de drogas de abuso en orina, la problemática interpretación de resultados en estos casos o a la posibilidad de encontrar un biomarcador específico del consumo de semillas.

## DISCUSIÓN

Tras los datos obtenidos en el caso clínico descrito como con los resultados de los dos voluntarios estudiados se evidencia que el consumo de productos a base de SA puede arrojar resultados «falsos positivos» a opiáceos en análisis de drogas de abuso en muestras de orina, principalmente cuando se aplica el punto de corte de 300 ng/ml propuesto por la EDTWS. En esta línea, la autoridad americana Substance Abuse and Mental Service Administration (SAMHSA)<sup>(8)</sup> sitúa el punto de corte en 2000 ng/ml de morfina/codeína en orina debido a un contexto sociocultural en el que el consumo de opiáceos tanto ilícitos como por prescripción médica está más extendido.

La técnica analítica más afectada en este caso es el enzimoinmunoanálisis empleado en los análisis de cribado, debido a la menor especificidad respecto a técnicas cromatográficas y la mayor susceptibilidad a interferencias<sup>9</sup>. Además, como se ha comprobado en los análisis de confirmación, el hecho de emitir el resultado positivo mediante la identificación cualitativa del compuesto a partir de un LD establecido, hace que exista la posibilidad de confirmar como consumo de drogas de abuso un consumo de SA o productos que las contienen.

**Tabla 3.** Resultados obtenidos por EMIT y HPLC-MS en muestras de orina de dos voluntarios que consumieron pan con semillas de amapola

Voluntario	Consumo	Fecha análisis	Resultado (ng/ml codeína)		Interpretación
Mujer 40 años	Antes del inicio del consumo	24/02/2020	EMIT	21	Negativo
	2 rebanadas (4º día consumo)	28/02/2020	EMIT	544	Presunto positivo
			HPLC-MS	36,77	Negativo
	2 rebanadas (5º día consumo)	02/03/2020	EMIT	542	Presunto positivo
			HPLC-MS	69,73	Positivo
	2 rebanadas (7º día consumo)	05/03/2020	EMIT	528	Presunto positivo
			HPLC-MS	54,68	Positivo
	Sin consumo	06/03/2020	EMIT	159	Negativo
			HPLC-MS	<LD	Negativo
	Sin consumo	08/03/2020	EMIT	<50	Negativo
HPLC-MS			<LD	Negativo	
Varón 29 años	Antes del inicio del consumo	04/03/2020	EMIT	19	Negativo
	1 rebanada	05/03/2020	EMIT	188	Negativo
			HPLC-MS	10,39	Negativo
	1 rebanada	06/03/2020	EMIT	287	Negativo
			HPLC-MS	10,26	Negativo
	1 rebanada	07/03/2020	EMIT	509	Presunto positivo
			HPLC-MS	29,15	Negativo
	1 rebanada	08/03/2020	EMIT	217	Negativo
			HPLC-MS	11,8	Negativo
	1 rebanada	09/03/2020	EMIT	349	Presunto positivo
			HPLC-MS	19,32	Negativo
	Sin consumo	10/03/2020	EMIT	357	Presunto positivo
			HPLC-MS	18,24	Negativo
	Sin consumo	11/03/2020	EMIT	<50	Negativo
HPLC-MS			<LD	Negativo	

Este hecho se describe en diferentes referencias bibliográficas y refuerza nuestros hallazgos<sup>10-12</sup>. En una revisión realizada por Lachemeier y colaboradores<sup>10</sup> se recopilaron las evidencias acumuladas hasta 2010 de estudios que evaluaban la influencia de la ingesta de SA o productos que las contienen en la determinación de opiáceos en muestras de orina mediante técnicas cromatográficas-espectrometría de masas. Se recogieron un total de 29 estudios en los que se determinaron concentraciones máximas de morfina superiores a 300 ng/ml e incluso varios por encima de 2000 ng/ml (véase tabla 4).

En otros estudios más recientes se ha estudiado cómo afecta el consumo de SA o diferentes productos que las contienen en la determinación de opiáceos en muestras de orina y en función del punto de corte aplicado<sup>13-15</sup>. Como es de esperar, se encontraron porcentajes más elevados de resultados positivos y con una ventana de detección más amplia cuando se aplicó el punto de corte de 300 ng/ml respecto a cuando se aplicó el punto de corte de 2000 ng/ml.

Otros estudios se centraron principalmente en la búsqueda de un biomarcador que permita discriminar un consumo de semillas respecto de otros opiáceos ilícitos. En el artículo de Casella y colaboradores<sup>16</sup>, de entre varios consumidores de diferentes productos de forma independiente, se detectó el alcaloide tebaína únicamente en el grupo que había consumido SA. En el estudio de Özgunar y colaboradores<sup>14</sup> se detectó tebaína mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas en todos los sujetos

que consumieron una pasta hecha a base de SA. En el artículo de Pearson y colaboradores<sup>17</sup> se expone que en un consumo abusivo de morfina, codeína o heroína no aparecería tebaína como metabolito en orina. Por lo tanto, se podría proponer este alcaloide como potencial biomarcador específico del consumo de SA. No obstante, debido a que la concentración de alcaloides en las semillas es variable en función de distintos factores<sup>1</sup>, la no detección de tebaína en orina no puede interpretarse como indicador fiable de que no haya existido un consumo de SA.

Con base en lo expuesto anteriormente, dado que los resultados conflictivos tanto del caso clínico como del estudio realizado cursaron con una concentración de codeína por HPLC-HRMS de 54,68-129,33 ng/ml, y con el objetivo de minimizar esta problemática, el ITOXDEF ha estudiado la posibilidad de instaurar un punto de corte de confirmación para morfina y codeína al nivel recomendado por la EWDTS (300 ng/ml), de manera que la identificación de estos alcaloides opiáceos sea siempre a partir de dicho nivel y no existan casos dudosos como los descritos anteriormente. Dado que los consumidores habituales de opiáceos ilícitos cursan normalmente con concentraciones mucho más elevadas de opiáceos en orina, esta medida no supondría una disminución de la capacidad de detectar a estos consumidores.

Ante un potencial incremento de consumo de SA y productos que los contienen, podría considerarse incrementar el punto de corte a los niveles propuestos por la SAMHSA (2000 ng/ml). Recurrir a esto reduciría enormemente la problemática de inter-

## Positivo a opiáceos en análisis de drogas de abuso en orina tras consumo de semillas de amapola

**Tabla 4.** Evidencia revisada desde 1982 a 2006 acerca de la ingesta de semillas de amapola y/o productos que las contienen y la mayor concentración observada de morfina en muestras de orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas y/o cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

Year of Study, First author, Reference	Ingested Product	Morphine Dosage*	Highest Observed Morphine Concentration (ng/mL; at Time After Ingestion if Available)
1982, Bjerver50	Seeds, cake	Different amounts (5 mg per portion)	Peak conc. at 3 hours
1985, Fritschi6	Poppy seeds	Unknown	18,000
1987, Hayes16	Seeds	Unknown	2635 at 3 hours
1987, Pettit22	Cake filling	1302 µg in 70 g cake filling	4500 at 5 hours (100% recovery of excreted morphine)
1987, Struempfer24	Poppy seed bagels	Unknown	2797 at 3 hours
1988, ElSohly14	Poppy seed cake	Unknown	860 at 12 hours
1990, Beck12	Bread	Unknown	>300
1990, ElSohly15	Poppy seed rolls & cake	Unknown	2010 at 9 hours
1990, Ketchum26	Bagels	Unknown	>1000
1990, Salerno27	Croissant	Unknown	753
1991, Selavka23	Different foods	Unknown	11,571
1992, Lo17	Curry meal	Unknown	1270
1992, Meneely18	Poppy seed cake	Unknown	8940 at 6 hours
1994, Beer94	Poppy seed cake	Unknown	>4000 ng/mL
1994, Nihira64	Bean-jam buns, poppy seeds	Unknown	7.5 at 5 hours
1995, McCutcheon28	Snack crackers	256 µg (in 115 g of cracker)	320 at 5 hours
1996, Pelders21	Seeds	Unknown	1180 at 3.5 hours
1997, Cassella13	Poppy seed muffins	Unknown	4776 at 2 hours
1997, Narcessian29	Poppy seed bagel	Unknown	446 at 2 hours
1998, Meadway51	Bread rolls, cake	Unknown	832 ng/mL
2003, Rohrig35	Bagels	Unknown	Pos. Up to 8 hours
2003, Thevis61	Cake	Unknown	10,040 at 6 hours
2003, Van Thuyne95	Herbal tea	Prepared tea: 10.4 or 31.5 µg/mL	7400 at 6 hours
2004, Andresen11	Cake, poppy seed	Unknown	Pos.
2004, Moeller19	Rolls, cake	Unknown	2079
2004, Rochholz31	Different foods	Unknown	Pos.
2005, Hill37	Poppy seeds	Unknown	13,857
2005, Trafkowski25	Cake	Unknown	772 at 4 hours†
2006, Trafkowski36	Cake	Unknown	Pos.†

\* The actual ingested morphine dosage is unknown in most cases because the ingested food was either not analyzed at all or only the poppy seed before food preparation was analyzed without considering the losses during processing (own judgment according to criteria outlined in Sproll and Lachenmeier<sup>60</sup>).

† Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.

Fuente: Lachenmeier y colaboradores<sup>(10)</sup>.

ferencias, pero en el caso de consumidores reales de opiáceos ilícitos se reduciría drásticamente la ventana de detección, siendo detectados únicamente consumos abusivos que cursasen con concentraciones elevadas. A día de hoy, parece que esta medida únicamente estaría justificada en países en los que existe un modelo sociocultural de amplio uso de fármacos opioides, como por ejemplo Estados Unidos, o con una cultura gastronómica de gran consumo de SA y alimentos que las contienen, como por ejemplo Turquía.

### CONCLUSIONES

En España el consumo de SA y alimentos que las contienen se considera actualmente seguro desde un punto de vista toxi-

cológico. Sin embargo, la presencia de alcaloides opiáceos en estas semillas puede generar problemas a la hora de interpretar resultados positivos en análisis de drogas en muestras de orina, como puede ser el contexto de los análisis rutinarios de drogas de abuso realizados al personal de las Fuerzas Armadas.

Para minimizar estas posibles interferencias se podría contemplar varias posibilidades desde el punto de vista analítico: instaurar un punto de corte de confirmación para morfina y codeína de 300 ng/ml basado en las recomendaciones de la EWDTS e incluir la tebaína como compuesto a detectar en el análisis de confirmación, por ser un potencial biomarcador específico del consumo de SA y productos que las contienen. Asimismo, otra posibilidad sería incrementar el punto de corte a los niveles propuestos por la SAMHSA (2000 ng/ml), lo que supondría minimizar las interferencias causadas por el consumo

de SA, pero también un impedimento a la hora de detectar consumos reales de opiáceos ilícitos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. EFSA (2018). Panel on Contaminants in the Food Chain. Update of the Scientific Opinion on opium alkaloids in poppy seed. *EFSA Journal*. 22 de marzo, 16 (5): 5243, 119 pp.
2. Comisión Europea. (2014). Recomendación de la Comisión de 10 de septiembre de 2014, sobre buenas prácticas para prevenir y reducir la presencia de alcaloides opiáceos en las semillas de adormidera y los productos que contienen semillas de adormidera (2014/662/UE) [Internet]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014H0662&from=EN>
3. European Commission. (2017). Health and food safety directorate-general. Summary report of the standing committee on plants, animals food and feed held in Brussels on 25 november 2016. Ares [Internet]. (1321590). Disponible en: [https://ec.europa.eu/food/system/files/2017-05/reg-com\\_toxic\\_20161125\\_sum.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2017-05/reg-com_toxic_20161125_sum.pdf)
4. Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición. (2016). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) en relación a la evaluación de la exposición a morfina de la población española por consumo de semillas de adormidera [Internet]. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Report No.: AECOSAN-2016-001. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad\\_alimentaria/evaluación\\_riesgos/informes\\_comite/SEMILLAS\\_ADORMIDERA.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluación_riesgos/informes_comite/SEMILLAS_ADORMIDERA.pdf)
5. Subsecretaría de Defensa. (2020). Dirección General de Personal. III Plan General de Prevención de Drogas en las Fuerzas Armadas [Internet]. Ministerio de Defensa. Disponible en: [https://publicaciones.defensa.gob.es/media/downloadable/files/links/b/o/bod\\_20200723\\_147-al.pdf](https://publicaciones.defensa.gob.es/media/downloadable/files/links/b/o/bod_20200723_147-al.pdf)
6. Inspección General de Sanidad. (2019). Instrucción Técnica 03/2019 de la Inspección General de Sanidad, por la que se regula la toma de muestras y el funcionamiento de los laboratorios de análisis de drogas del Ministerio de Defensa. [Internet]. *Boletín Oficial de Defensa*. Disponible en: [intra.mdef.es/portal/contenido\\_INET\\_Active/Contenidos/Organo\\_Central/Sanidad/s080585/Documentos/INSTRUCCIONES%20TÉCNICAS%20IGESAN/IT%203\\_2019%20%20DROGAS\\_09003a9980c77011.pdf](http://portal/contenido_INET_Active/Contenidos/Organo_Central/Sanidad/s080585/Documentos/INSTRUCCIONES%20TÉCNICAS%20IGESAN/IT%203_2019%20%20DROGAS_09003a9980c77011.pdf)
7. European Workplace Drug Testing Society. (2015). *European guidelines for workplace drug testing in urine*. Version 2.0 [Internet]. Disponible en: [www.ewdts.org/data/uploads/documents/ewdts-urine-guideline-2015-11-01-v2.0.pdf](http://www.ewdts.org/data/uploads/documents/ewdts-urine-guideline-2015-11-01-v2.0.pdf)
8. Mandatory guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register. (2017). *Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)*. Department of Health and Human Services. 23 de enero 82 (13): 7920-69.
9. Saitman, A., Park, H-D., Fitzgerald, R. L. (2014). False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: A review. *Journal of Analytical Toxicology*. Septiembre 38 (7): 387-96.
10. Lachenmeier, D. W., Sproll, C., Musshoff, F. (2010). Poppy seed foods and opiate drug testing. Where are we today? *Therapeutic Drug Monitoring*. Febrero 32 (1): 11-8.
11. Kaczorowski, M. (2008). The poppy seed defense: scientifically sound? *McGill Science Undergraduate Research Journal*. Marzo 3 (1): 40-1.
12. Smith, M. L., Nichols, D. C., Underwood, P. et al. (2014) Morphine and codeine concentrations in human urine following controlled poppy seeds administration of known opiate content. *Forensic science international*. Agosto 241: 87-90.
13. Samano, K. L., Clouette, R. E., Rowland, B. J. y Sample, R. B. (2015). Concentrations of morphine and codeine in paired oral fluid and urine specimens following ingestion of a poppy seed roll and rawop poppy seeds. *Journal of Analytical Toxicology*. Octubre 39 (8): 655-61.
14. Özbunar, E., Aydogdu, M., Döger, R. et al. (2019). Morphine concentrations in human urine following poppy seed paste consumption. *Forensic science international*. Febrero 295: 121-7.
15. Gan, C-Y, Zainuddin, Z., Noh, H. M. et al. (2019). Profiling of morphine and codeine in urine after the ingestion of curry containing poppy seed as an evidence for opiates defence in Malasya. *Forensic Science International*. Septiembre 302 (109865):1-5.
16. Casella, G., Wu, A. H., Shaw, B. R. y Hill, D. W. (1997). The analysis of thebaine in urine for the detection of poppy seed consumption. *Journal of Analytical Toxicology*. Septiembre 21 (5): 376-83.
17. Pearson, A. C, Eldrige, J., Hooten, W. M. (2015). Interpreting urine drug screen results in the context of poppy seed use. *Mayo Clinic Proceedings*. Diciembre 90 (12):1734-5.