



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

POSTGRADO DE TOXICOLOGIA MÉDICA

**KETOPROFENO COMO CAUSA DE FALSOS POSITIVOS EN PRUEBAS DE
ORINA PARA LA DETERMINACION DE Δ^9 - TETRAHYDROCANNABINOL
(THC) EN EL SERVICIO DE TOXICOLOGIA DEL INSTITUTO AUTONOMO
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES**

Autor: Rosmery C Bonalde A

Tutor: Dra. Solymar Colmenares

Co-tutor: Dr Alexis Morales

MERIDA-VENEZUELA

2019



**KETOPROFENO COMO CAUSA DE FALSOS POSITIVOS EN PRUEBAS DE
ORINA PARA LA DETERMINACION DE Δ^9 - TETRAHYDROCANNABINOL
(THC) EN EL SERVICIO DE TOXICOLOGIA DEL INSTITUTO AUTONOMO
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MÉDICA CIRUJANA
ROSMERY CAROLINA BONALDE AGUILERA, C.I:17.879.397, ANTE EL CONSEJO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA OBTENCION DEL GRADO DE ESPECIALISTA
EN TOXICOLOGIA MÉDICA.

AUTOR:

Rosmery Carolina Bonalde Aguilera

Médico cirujano

Residente del III año del Postgrado de Toxicología Médica.

Faculta de Medicina. Universidad de los Andes.

Mérida. Venezuela.

TUTORA:

Dra. Solymer Colmenares.

Especialista en Toxicología Médica.

Adjunto de la Unidad de Toxicología Médica del IHAULA.

Profesor instructor del Departamento de Farmacología y Toxicología.

Facultad de Medicina. Universidad de los Andes.

Mérida. Venezuela

CO-TUTOR:

Dr. Alexis Morales

Profesor instructor del Departamento de Farmacología y Toxicología.

Facultad de Medicina. Universidad de los Andes.

Mérida. Venezuela

AGRADECIMIENTOS

A Dios todopoderoso por iluminar, bendecir y guiar mis pasos.

A mi hija Sofía mi motor de superación.

A J. Eliseo Castro, compañero de vida, por su apoyo y estímulo constante a seguir adelante, por no desvanecer ante las adversidades.

A mis hermanos en especial a mi hermana Rosa María por su abnegación y apoyo constante, es especial por el amor y cuidado para mi Sofía en mi ausencia.

A mis padres por su abnegación y apoyo constante, que siempre estuvieron conmigo dándome fuerza y empuje para seguir adelante.

A mis profesores y tutores por su valioso aporte, fuentes inagotables de conocimientos.

A todos aquellos que de una u otra forma contribuyeron con este logro.

Muchas gracias.

Índice de contenidos.

Resumen.....	viii
Abstract.....	ix
Introducción.....	1
Capítulo I	
Planteamiento del problema.....	4
Objetivos.....	7
Justificación de la investigación.....	8
Capitulo II	
Marco teórico.....	10
Antecedentes.....	24
Definiciones estandarizadas.....	29
Capitulo III	
Marco metodológico.....	32
Aspectos éticos.....	36
Capitulo IV	
Resultados.....	37
Discusión.....	41
Conclusiones.....	44
Recomendaciones.....	45
Referencias bibliográficas.....	46
Anexos.....	50

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
1 Frecuencia de falsos positivos en el estudio.....	44
2 Frecuencia de resultados negativos por muestra en el estudio.....	45

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE FIGURAS

	pág.
1 Principio del test del Inmunoensayo.....	13
2 Estructura química del ketoprofeno.....	16
3 Estructura química del Tetrahydrocannabinol.....	21
4 Estructura química de un endocannabinoides, anandamida (AEA).....	23
5 Frecuencia de falsos positivos en el estudio.....	38
6 Frecuencia de resultados negativos por muestra en el estudio.....	39

www.bdigital.ula.ve

KETOPROFENO COMO CAUSA DE FALSOS POSITIVOS PARA LA DETERMINACION DE Δ 9- TETRAHYDROCANNABINOL (THC) EN EL SERVICIO DE TOXICOLOGIA DEL INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES.

RESUMEN

Con el fin de detectar la presencia de falsos positivos por ketoprofeno en pruebas de orina para la determinación de Tetrahydrocannabinol (THC), se realizó un estudio Cuasiexperimental; analizando muestras de orina a 40 voluntarios sanos, no consumidores de THC. Antes de administrar el fármaco las muestras recolectadas resultaron negativas por método semi-cuantitativo ADVANCED QUALITY; posteriormente les fue suministrado ketoprofeno en dosis terapéuticas de 50 mg y 100 mg, en tomas únicas divididas en 2 etapas. Las muestras fueron recolectadas ad libitum manteniendo una frecuencia de cada 2 horas en lo posible, hasta las 24 horas después de la ingestión de una toma única de 50 mg de ketoprofeno y después de una semana (7 días) el mismo grupo ingirió dosis única de 100 mg de ketoprofeno. El análisis se realizó por métodos de inmunoensayo, mediante pruebas rápidas, ADVANCED QUALITY semi-cuantitativo. En este estudio se pudo evidenciar que el ketoprofeno interfiere en pruebas para la detección de THC por métodos de inmunoensayo, dando resultados falsos positivos desde las 2 horas hasta las 9 horas. Estos métodos sólo proporcionan resultados preliminares, por lo que se sugiere confirmar resultados por métodos más específicos como (GC-MS) a fin de discriminar resultados falsos positivos. Lo que resulta importante al momento de solicitar un screening toxicológico para THC por las implicaciones que trae consigo tales hallazgos de laboratorio.

Palabras clave: ketoprofeno, Δ 9- Tetrahydrocannabinol, Inmunoensayo, falsos positivos.

**KETOPROPHENE AS A CAUSE OF FALSOSPOSITIVES IN URINE TESTS FOR
THE DETERMINATION OF Δ 9-TETRAHYDROCANNABINOL (THC) IN THE
TOXICOLOGY SERVICE OF THE ANDES UNIVERSITY HOSPITAL
AUTONOMOUS INSTITUTE.**

ABSTRACT

In order to detect the presence of false positives by ketoprofen in urine tests for the determination of Tetrahydrocannabinol (THC), a quasi-experimental study was performed; analyzing urine samples from 40 healthy volunteers, not consumers of THC. Before administering the drug, the collected samples were negative by semi-quantitative method ADVANCED QUALITY; subsequently they were given ketoprofen in therapeutic doses of 50 mg and 100 mg, in single doses divided into 2 stages. The samples were collected ad libitum maintaining a frequency of every 2 hours if possible, up to 24 hours after ingestion of a single dose of 50 mg of ketoprofen and after one week (7 days) the same group ingested single dose of 100 mg ketoprofen. The analysis was performed by immunoassay methods, using rapid tests, semi-quantitative ADVANCED QUALITY. This study showed that ketoprofen interferes with tests for the detection of THC by immunoassay methods, giving false positive results from 2 hours to 9 hours. These methods only provide preliminary results, so it is suggested to confirm results by more specific methods such as (GC-MS) in order to discriminate false positive results. What is important at the time of requesting a toxicological screening for THC because of the implications that such laboratory findings entail.

Keywords: ketoprofen, Δ 9- Tetrahydrocannabinol, Immunoassay, false positives.

ABREVIATURAS

AINEs: antiinflamatorio no esteroideo

AEA: araquidoniletanolamida

AG: araquidonilglicerol

COX: ciclooxigenasa

CBN: cannabinoide uno

CBD: cannabidiol

CB1: cannabinoide uno

CB2: cannabinoide dos

EMIA: inmunoensayo mediado por enzimas

FPIA: inmunoensayo de polarización de fluorescencia

GC/MS: cromatografía de gases acoplado a espectrómetro de masas.

GPCR: receptores acoplados a la proteína g.

NPS: nuevas sustancias psicoactivas

SNC: sistema nervioso central

THC: tetrahydrocannabinol

UNODC: oficina de las naciones unidas contra las drogas y el delito

Introducción

Según el Informe Mundial sobre las Drogas del 2016 de la Oficina de las Naciones Unidas contra las Drogas y el Delito (UNODC), se estima que 85 millones de personas consumen sustancias psicoactivas ilícitas en la región de las Américas, principalmente cannabis (con aproximadamente 50 millones de usuarios); opiáceos (con 15 millones); y los estimulantes de tipo anfetamina y la cocaína (con 10 millones cada una) (1)

El término “drogas de abuso” hace referencia a un grupo de sustancias o familia de sustancias que se utilizan al margen de las indicaciones o dosis reconocidas (o directamente ilegales), y cuyo consumo conlleva a cuadros clínicos físicos y conductuales caracterizados por tolerancia y dependencia (2).

El uso (y abuso) de estas sustancias es el resultado de complejas interacciones genéticas y ambientales. El diagnóstico de consumo e intoxicación, y el seguimiento del tratamiento correspondiente pueden hacerse a través de la determinación analítica de estas sustancias o sus metabolitos en muestras biológicas.

Estas sustancias poseen una masa molecular mediana, se hallan en concentraciones relativamente pequeñas y su presencia en el organismo no es fisiológica. Los principales problemas analíticos relacionados con las sustancias de abuso o sus metabolitos son la especificidad analítica y la detectabilidad. Los procedimientos analíticos que se emplean para su detección se basan esencialmente en el inmunoensayo o la cromatografía (2)

Los escenarios clínicos donde se requieren estas determinaciones son muy variados. Como en los servicios de urgencias médicas donde se presentan casos de sobredosis o de intoxicación. En una situación de urgencia médica la rapidez en proporcionar el resultado a los facultativos clínicos que estén diagnosticando y tratando a los pacientes obliga a escoger procedimientos analíticos como los inmunoensayos que prioricen la rapidez de los resultados sobre otras características como: la especificidad analítica o la exactitud y precisión que presentan los procedimientos cromatográficos para la cuantificación de la concentración de dichas sustancias. (2)

Las implicaciones legales que pudieran tener estos resultados recomiendan la verificación de los mismos mediante procedimientos analíticos superiores, por ejemplo, más específicos y exactos, como los cromatográficos. Sin embargo, son más laboriosos, y requieren más habilidad técnica y plataformas analíticas más complejas y costosas (2)

Los métodos de inmunoensayos de sustancias de abuso en orina constituyen el primer paso en la detección de dichas sustancias o sus metabolitos. Son diseñados para ser sensibles, rápidos y económicos, permitiendo procesar grandes volúmenes de muestras a relativo bajo costo. Su objetivo principal es detectar muestras con resultados negativos. Los resultados positivos, por lo tanto, son sólo resultados preliminares que requieren de un análisis posterior mediante otra metodología para su confirmación, generalmente con mayor coste y mayor tiempo de respuesta. (2)

Es frecuente la aparición de falsos positivos debido a las reacciones cruzadas que producen compuestos de estructura similar, como: Anfetamina: efedrina, pseudoefedrina; barbitúricos: AINEs; benzodiazepinas: AINEs y clorpromazina; cannabis: AINEs

(Ketoprofeno, Tolmetina, Naproxeno, Ibuprofeno, Ácido Acetilsalicílico), opiáceos: Codeína, Dihidrocodeína, Tebaína, Hidrocodona, Dihidromorfina, Meperidina, Rifampicina

(2)

Por lo anteriormente expuesto se realizó este trabajo con el propósito de aclarar, si el ketoprofeno en dosis terapéutica AINEs, puede interferir en pruebas de inmunoensayo para la determinación de THC, arrojando como resultado un falso positivo, lo que puede llevar a un error diagnóstico, con gran impacto social así como en el marco legal.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO I

Planteamiento del problema

A nivel mundial, en los últimos tres años se ha observado una tendencia general a la estabilización del consumo de cannabis. Sin embargo, en algunas subregiones, especialmente de América del Norte y Europa occidental y central, ese consumo ha aumentado (3)

El panorama mundial del consumo de drogas resulta más difuso porque muchas personas que consumen drogas, sea de manera ocasional o habitual, tienden a ser policonsumidoras es decir que utilizan más de una sustancia simultánea o sucesivamente. Por ejemplo, el consumo con fines no médicos de medicamentos sujetos a prescripción médica, estimulantes sintéticos y nuevas sustancias psicoactivas (NSP) en lugar de medicamentos más convencionales, o en combinación con ellos, que complica la distinción entre los consumidores de una droga determinada (3,4)

En el 2014, alrededor del 3,8% de la población mundial había consumido cannabis durante el año anterior, y ese porcentaje no ha variado desde 1998. El número total de consumidores de cannabis se ha elevado desde ese año en forma paralela al aumento de la población mundial. América, seguida de África, sigue siendo la principal región en que se produce y consume hierba de cannabis; allí se llevaron a cabo alrededor del 75% de las incautaciones mundiales de hierba de cannabis en el 2014, mayormente en América del Norte, en tanto que en África y Europa se efectuaron el 14% y el 5% de las incautaciones, respectivamente. Por otra parte, Europa, el norte de África, el Cercano Oriente y el Oriente Medio siguen siendo los principales mercados de resina de cannabis, la mayor parte de la

cual todavía se produce en Marruecos y en Afganistán, como refleja la información presentada por los Estados Miembros sobre el origen de la resina de cannabis incautada. En el 2014, las mayores cantidades de resina de cannabis, el 40% del total, se incautaron una vez más en Europa occidental y central (3,4)

Según los resultados de la Encuesta Nacional Americana de Uso de Drogas y Salud de 2013, la tasa de uso de drogas ilícitas entre adultos jóvenes de 18 a 25 años fue del 21,5% y el uso de drogas ilícitas entre adultos mayores de 26 años fue del 7,3%. Además, la encuesta puso de relieve que el porcentaje de uso de drogas para el THC fue del 19,1% para los adultos jóvenes (18-25) y del 5,6% para los adultos de 26 años o más (4,5).

Johnson-Davis et al. Revisaron 8.825 muestras de orina encontrando que la tasa de falsos positivos de consumo de THC entre adultos fue similar a la tasa de consumo de drogas ilícitas en adultos jóvenes de la Encuesta Nacional Americana 2013 (5)

Ferrer Bosch N, et al en su estudio retrospectivo de pacientes menores de 18 años atendidos en urgencias durante el año 2014 a los que se solicitó cribado de tóxicos en orina se detectó algún tóxico en 44 pacientes (27,3%) y se solicitó confirmación con técnicas específicas en 2 (1,2%). Ambos fueron falsos positivos (6)

La Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas en su informe del 2015 plantea que en Canadá y Estados Unidos el uso de marihuana alguna vez en la vida supera el 40%, muy por sobre los países sudamericanos. Entre estos, Chile y Uruguay son los países con mayor nivel de consumo, con una prevalencia de uso alguna vez en la vida de alrededor del 20%, la mitad de lo observado en Estados Unidos y Canadá. En el otro extremo hay algunos países donde el 6% o menos de la población han usado marihuana

alguna vez en la vida. En esta situación se encuentran México, Bolivia, Ecuador, Paraguay (último estudio 2003), Perú, Venezuela y República Dominicana. Entre ambos grupos de países se observa una serie de ellos donde alrededor del 10% de las personas declararon su uso alguna vez: Belice (último estudio 2005), El Salvador, Argentina, Brasil, Colombia y Surinam (último estudio en 2007) (7)

Roberto Alvarado y col, concluyen que el uso de drogas en la calle, por las adolescentes del sexo femenino menores de 18 años, lo describe como una forma de adaptación, sobrevivencia e inclusión en los grupos, en la ciudad de Valencia (Venezuela) convirtiéndose en una práctica común en nuestro país (8,9)

Estadísticamente el cannabis sigue siendo la droga de inicio de mayor frecuencia, fundamentalmente en la población adolescente, lo que representa un problema de salud con gran impacto sobre la sociedad. Conociendo por antecedentes la existencia de algunos estudios y reportes de casos anecdóticos en los que se han planteado reacciones cruzadas (denominadas falsos positivos), en pruebas de orina para la determinación de THC, con fármacos de uso frecuente en la terapéutica clínica. Esto nos motiva a la búsqueda activa de herramientas que nos permitan disminuir errores a la hora de plantear un diagnóstico, lo que constituye un reto para el personal médico, fundamentalmente para el medico toxicólogo cuando se trata de consumo de drogas ilícitas como el THC.

Por lo que se realizó este trabajo de investigación en voluntarios sanos no consumidores de THC, con ingestas previas de ketoprofeno. Contribuyendo así a la detección de resultados falsos positivos, lo que permite discriminar un individuo que haya recibido tratamiento con ketoprofeno de un consumidor de THC, orientando así a diagnósticos más acertados.

Hipótesis: “El tratamiento con ketoprofeno produce falsos positivos, en pruebas por métodos de inmunoensayo para determinación de THC en personas no consumidoras”

Objetivos de la investigación

Objetivo general

1. Determinar si el ketoprofeno causa falsos positivos en pruebas por métodos de inmunoensayo para la determinación de tetrahydrocannabinol (THC).

Objetivos específicos

1. Descartar presencia de THC en población muestra previa administración de ketoprofeno.
2. Establecer el periodo de tiempo más frecuente en el que el ketoprofeno puede producir resultados falsos positivos.
3. Determinar variabilidad en la frecuencia de falsos positivos según la dosis administrada de ketoprofeno.
4. Identificar cuanto tiempo se requiere para negativizar un falso positivo por ketoprofeno.
5. Determinar variabilidad en la frecuencia de resultados negativos según dosis administrada de ketoprofeno.

Justificación

La marihuana representa el primer paso para el consumo de sustancias con una mayor accesibilidad entre los jóvenes muy por encima de la (cocaína y la heroína) (1, 3). Por esta razón, es de suma importancia conocer la clínica producida por el consumo de tales sustancias, que algunas veces se ve enmascarada por la ingesta de sustancias afines para potenciar su efecto, así como la efectividad de las pruebas de determinación de las misma en orina pues actualmente son pruebas de uso cotidiano que llevan a establecer un diagnóstico cuando se presentan disyuntivas ya sean médicas o legales.

Este trabajo de investigación se basa en la realización de pruebas de orina por método de inmunoensayo, las cuales tienen gran importancia en el análisis toxicológico rutinario de emergencia, con fines laborales y de rehabilitación; para la detección de posibles falsos positivos por reacción cruzada del THC con medicamentos, como el ketoprofeno.

Se ha reportado falsos positivos para THC en pacientes que toman medicamentos como los: AINEs (Tolmetina, Naproxeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Ácido Acetilsalicílico) que presentan estructura química similar y que pueden generar un falso positivo (2)

En el presente trabajo se estudió el ketoprofeno, el cual por ser del mismo grupo químico del naproxeno y del ibuprofeno (derivados del ácido propionico) pudiera producir falsos positivos, aunque no hemos conseguido reportes al respecto.

Es importante que los datos obtenidos en las pruebas de orina por método (inmunoensayo) sean óptimos y confiables, para aquellos pacientes que por necesidad de salud consumen algún medicamento. En éste sentido, demostrar que el ketoprofeno produce falsos positivos

en pruebas por método de inmunoensayo será de gran ayuda tanto para el paciente, para el analista como para el médico en su orientación diagnóstica.

Igualmente, este sirve como un elemento de uso práctico para estudiantes y profesionales de la salud, especialmente para personal del área de Toxicología para quienes estos casos son de cotidianidad, además de servir como soporte académico para el manejo de situaciones vinculadas a este estudio, como incentivo para futuras investigaciones.

Limitaciones de la investigación

En la presente investigación hubo las siguientes limitaciones:

1. El costo de los test de inmunoanálisis además de la disponibilidad de los mismos, serían la principal limitación para la realización de este proyecto de investigación.

CAPÍTULO II

Marco teórico.

Existen diferentes pruebas de naturaleza inmunológicas para la detección de drogas de abusos y medicamentos. Entre estas tenemos:

El Inmunoensayo

Es una metodología de fácil realización que proporciona resultados en muy poco tiempo, con sensibilidad y especificidad aceptable y no requiere de infraestructura ni personal especializado. Es muy útil en el diagnóstico toxicológico de urgencias, en la determinación de drogas. Consiste en un soporte de nitrocelulosa o nylon sobre el que se absorbe un anticuerpo específico contra el antígeno investigado (10).

En cuanto al tipo de técnicas utilizadas en la detección de tóxicos en orina, se dispone, 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. (11)

-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 analizada. (10, 11)

-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). (11)

Se encuentran disponibles cinco inmunoensayos diferentes: inmunoensayo clonado de donante de enzima, inmunoensayo multiplicado por enzima (EMIT), inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA) y radioinmunoensayo de ensayo inmunoturbidimético (RIA). (11, 12)

A pesar de la alta sensibilidad de los inmunoensayos a la presencia de drogas y sus respectivos metabolitos, la especificidad y precisión de sus resultados dependen del método utilizado así como de la sustancia analizada. A causa de ello, esta limitación en ocasiones resulta en falsos positivos por reacciones cruzadas entre los analitos y moléculas que no son las examinadas. (12)

Para disminuir la posibilidad de incurrir en conclusiones erróneas, los resultados positivos observados en un inmunoensayo deben ser confirmados haciendo uso de una prueba más precisa como la espectrometría de gases acoplada a un detector de masas (GC-MS).

Varios medicamentos de prescripción, han reportado falsos positivos en inmunoensayos. Cabe destacar que las pruebas de anfetaminas y opioides son las de mayor reporte de falsos

positivos, caso contrario a las pruebas de cannabinoides y cocaína, donde dichos reportes son escasos.

Diversas causas relacionadas con falsos positivos han sido publicadas en literaturas científicas o reportados de manera anecdótica. Las causas más comunes pueden agruparse en cuatro categorías:

1. Uso de medicamentos de prescripción y OTC (*Over the counter* o venta libre).
2. Metabolitos de medicamentos que presentan reacciones cruzadas con la droga examinada.
3. Consumo de productos alimenticios que poseen en sus componentes la droga examinada.
4. Sobredosis de medicamentos que sobrepasan los límites de detección de las drogas de abuso. (12)

www.bdigital.ula.ve

Principio del test de inmunoensayo para THC

Es un inmunoensayo cromatográfico rápido basado en el principio de uniones competitivas. La droga puede estar presente en la muestra de orina y compite frente a los respectivos conjugados de sitios de unión en el anticuerpo. Durante la prueba, una muestra de orina migra por acción capilar. Si está presente en la muestra de orina por debajo del valor de cutt-off, no se saturarán los sitios de unión de anticuerpo en la tira de prueba. Las partículas recubiertas de anticuerpo serán capturadas por el conjugado inmovilizado de la droga específica y una línea visible de color aparecerá en la zona de la prueba (fig.1). La línea de color no se formará en la zona de prueba si el nivel de la droga está por encima del cutt-off porque saturará todos los sitios de unión de los anticuerpos (10, 11, 13, 14).

Una muestra de orina positiva no generará una línea de color en la zona de prueba debido a la competencia de la droga, mientras que una muestra de orina negativa o una muestra con una concentración inferior a la del cutt-off generará una línea en el sitio control. Para servir como procedimiento de control, una línea coloreada aparecerá siempre en la zona de control si la prueba ha sido realizada correctamente y con un volumen adecuado de muestra (11,12, 13).

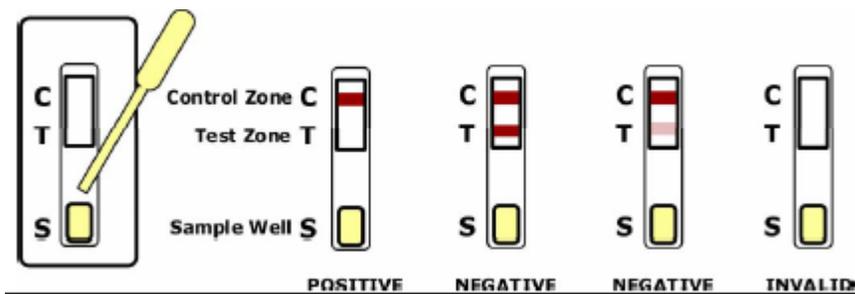


Figura 1 Principio del test de inmunoensayo

www.bdigital.ula.ve

Fuente: [www.monografias.com/National Institute on Drugs Abuse](http://www.monografias.com/National%20Institute%20on%20Drugs%20Abuse)

Basada en unión competitiva a los anticuerpos específicos, entre la droga presente en la muestra y la existente en la placa.

- Los Ac están situados donde se colocan las gotas de orina y los Ag marcados al nivel del lugar de lectura de cada droga.
- Si en la orina hay droga se forman complejos Ag-Ac que migran cromatográficamente por capilaridad, sin dar ocasión a que el Ac se una al Ag marcado, ausencia de una línea roja en la zona correspondiente a la droga en estudio \neg POSITIVO.
- Si no hay droga en la orina el Ac migra por capilaridad y se une al Ag marcado dando una línea roja \rightarrow NEGATIVO.

Límites de corte (“Cuff-Off”)

Se trata de niveles de corte específicos que definen un resultado positivo. Estos valores fueron desarrollados para ayudar a eliminar los resultados falsos positivos (por ejemplo, semillas de amapola que causan resultados positivos de opio). Los valores por debajo de los niveles de corte se reportan como negativos, lo que puede conducir a resultados falsos negativos. Estos valores se establecieron únicamente para el lugar de trabajo y el papel de estos umbrales en situaciones clínicas (por ejemplo, el cuidado de la salud y los programas de abuso de sustancias) sigue siendo controvertido debido al potencial de resultados falsos negativos. Los niveles de corte se desarrollaron para los adultos y los valores podrían necesitar ser más bajos para los niños porque su orina es más diluida que la de los adultos. Todos los laboratorios deben evaluar los valores de corte para sus poblaciones específicas de pacientes (11, 12, 14.)

Aunque las técnicas de inmunoensayo son tan sensibles a la presencia de fármacos / metabolitos de fármaco, la especificidad difiere dependiendo del ensayo utilizado y del fármaco para la detección. La especificidad, la característica más importante de la reacción antígeno-anticuerpo, está determinada por el antígeno identificado, la naturaleza complementaria de la estructura espacial y el área variable de las moléculas del anticuerpo. En consecuencia, los pacientes que usan agentes que son similares al objetivo del fármaco en términos de estructura espacial pueden recibir un resultado falso positivo (2).

Algunas sustancias que pueden producir falsos positivos son:

- Anfetaminas: Amantadina, Clorpromazina, Efedrina, Labetalol, Ranitidina, Pseudoefedrina, entre otros...

- Barbitúricos: Ibuprofeno, Naproxeno.
- Benzodiacepinas: Sertralina, Oxaprozin, Efavirenz
- Cocaína: Amoxicilina, Agua tónica, Té de hoja de coca
- Metadona: Difenhidramina, Clorpromazina, Quetiapina, Verapamilo, entre otros.
- Opiáceos: Fluoroquinolonas, Rifampicina, Quinina, Clorpromazina, Hojas de amapola, entre otros...
- Fenciclidina: Lamotrigina, Tramadol, Ibuprofeno, Ketamina, entre otros...
- LSD: Diltiazem, Ergotamina, Haloperidol, Sertralina, entre otros...

En el caso de los cannabinoides, que son el objeto de este trabajo encontramos sustancias como: Dronabinol, Efavirenz, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, Pantoprazol, Piroxicam, Prometazina, Sulindaco y Tolmetina (2, 12).

Un problema importante con el inmunoensayo es un resultado falso positivo por lo que es de suma importancia la adecuada historia clínica, haciendo énfasis en un adecuado interrogatorio resaltando el posible uso de medicamentos que pudiesen interferir con los resultados y que relacionado con un exhaustivo examen físico, lleve a determinar la veracidad de los resultados.

Ketoprofeno

Analgésico perteneciente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la ciclooxigenasas (COX 1 y COX 2) (ver fig.2)

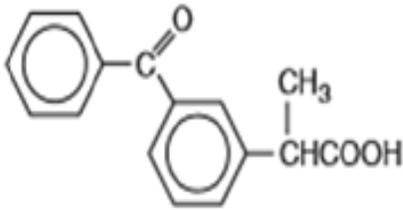


Figura 2 Estructura química del ketoprofeno

Fuente: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill. 12a edición. 2012.

Además de la inhibición no selectiva de la COX, el ketoprofeno puede estabilizar las membranas lisosómicas y antagonizar las acciones de la bradicinina. Tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99%, con biodisponibilidad del 100% y un volumen de distribución de 0,15 L/kg, se conjuga con el ácido glucurónico en el hígado y el conjugado es excretado en la orina (15)

Algunos efectos adversos reportados son: Trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, hemorragia digestiva), trastornos hematológicos (inhibición de la agregación de plaquetas, equimosis, hemorragias), trastorno renal (edema, disminución de la eficacia de antihipertensivos, hiperpotasemia), trastornos cardiovasculares (IAM, trombosis, apoplejía), trastornos del SNC (cefalea, vértigo, mareos), trastornos del útero (

inhibición del trabajo de parto) y trastornos de hipersensibilidad (asma, urticaria, rubefacción, hipotensión, choque) (15,16).

Metabolismo

El ketoprofeno es un compuesto racémico, se metaboliza ampliamente en el hígado. Puede sufrir 3 biotransformaciones diferentes: conjugación a un acil-glucurónido; hidroxilación en el anillo aromático del grupo benzol y; inversión del (R) - (-) - al (S) - (+) - enantiómero. Si bien el primer proceso de glucuronidación es la mayor transformación en todas las especies estudiadas, la relevancia de las otras 2 biotransformaciones varía considerablemente entre especies. Para el ketoprofeno en humanos, la mayor parte del medicamento (entre el 73.3 y el 81.9% de la dosis administrada) se recupera en forma inalterada después de la hidrólisis del glucurónido en muestras de orina durante las primeras 12 horas después del tratamiento, lo que indica que si ocurre la hidroxilación, desempeña un papel menor. (17)

Todos los AINEs del ácido arilpropiónico tienen la disposición pero no la capacidad de experimentar una inversión unidireccional metabólica desde la configuración (R) - (-) - a la (S) - (+) -, un proceso que parece ser dependiente de especies y compuestos. En humanos, solo el ibuprofeno, el fenoprofeno y el benoxaprofeno experimentan una inversión metabólica sustancial. El mecanismo de esta biotransformación implica la formación de un tioéster CoA y posterior epimerización e hidrólisis para regenerar el ácido libre. Los enantiómeros (R) - (-) - se convierten en tioésteres de acetil-CoA por una sintetasa estereoselectiva microsomal o mitocondrial de acetil-CoA, a través de un intermedio de adenilato. Estos tioésteres son sustratos para una enzima epimerasa, lo que resulta en una interconversión de la configuración del átomo de carbono α (17)

La estereoselectividad general de la bioinversión. Está controlado por el paso de tioesterificación. Por lo general, la acetil-CoA sintetasa es estereoespecífica para el enantiómero (R)-(-). Los sitios de esta inversión son posiblemente el tracto gastrointestinal y el hígado.

Barbanj y cols; reportan en su estudio: Que después de la administración de una sola dosis oral de 50 mg de (R) - (-) - ketoprofeno a 12 voluntarios sanos, se detectaron bajas concentraciones plasmáticas de (S) - (+) - ketoprofeno (típicamente entre 0.04 y 0.15 g / L) en 8 de 12 participantes en algunos puntos de tiempo entre 45 minutos y 6 horas después de la administración del fármaco. Las concentraciones plasmáticas de (S) - (+) -los enantiómeros estaban típicamente por debajo del límite inferior de cuantificación (0.078 mg / L) de la técnica de HPLC en la mayoría de los voluntarios. Por lo tanto, utilizando datos de plasma, no fue posible calcular el grado de bioinversión de (R) - (-) - ketoprofeno. Por otro lado, se encontraron cantidades significativas del enantiómero (S) - (+) en la orina de todos los voluntarios, que van del 7,7 al 23,3% (media 12,7%) del enantiómero total de ketoprofeno, que era solo aproximadamente la mitad de la dosis administrada (recuperación media del 48,4%). Así, el 12.7% de bioinversión encontrado puede ser una subestimación, ya que no incluye el destino del (S) - (+) - ketoprofeno que puede haber sido metabolizado o eliminado por vías no renales.(17)

Eliminación

El ketoprofeno se elimina después de un metabolismo prácticamente completo. La eliminación es tan rápida que, tras la administración repetida, se evidencia poca o ninguna acumulación en el plasma. (17)

Excreción en la orina

Después de la administración de ketoprofeno racémico, aunque el enantiómero (R) - (-) - y no el (S) - (+) – es el isómero predominante en plasma, el enantiómero (S) - (+) - fue más frecuente en la orina. Considerando que más del 80% del fármaco se elimina mediante conjugación, se espera que un enantiómero con mayor afinidad por la conjugación se elimine con un $t_{1/2}$ significativamente más corto que el otro.

Durante las primeras 12 horas, en un estudio dirigido principalmente a evaluar la biodisponibilidad de ketoprofeno trometamol en relación con el ketoprofeno racémico y la forma ácida de ketoprofeno, del 70 a 80% del fármaco administrado se recuperó en la orina, lo que sugiere que la excreción de ketoprofeno y el enantiómero (S) - (+) es principalmente renal. Hasta el 80% del fármaco excretado estaba en forma de acil-glucurónido. Después de la administración de las formas de sal y ácido de ketoprofeno, solo se encontró el enantiómero (S) - (+) en la orina, lo que confirma la ausencia de inversión de este enantiómero en humanos. (17)

Excreción en la bilis

La recuperación urinaria de las dosis administradas promedia el 82% (44% como (S) y 38% como (R) conjugado de ketoprofeno) El 18% no recuperado podría tener su camino hacia la bilis. Es posible sugerir excreción biliar preferencial como otra razón para la estereoselectividad observada en la excreción urinaria de enantiómeros de ketoprofeno. En comparación con (S) - (+) - ketoprofeno, (R) - (-) – ketoprofeno podría excretarse más en la bilis y menos en la orina. (17)

Cannabis

La planta Cannabis Sativa, ha sido utilizada desde hace más de 8000 años, expandiéndose su uso por todo el mundo. Es una planta herbácea, cuyo interés farmacológico reside en los cannabinoides, presentes en las sumidades floridas y en la resina de las plantas. La planta posee una mezcla de unos 400 componentes, de los cuales 60 pertenecen al grupo de los cannabinoides. Los principales son cannabinoil (CBN), cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC) (18).

El 11-OH- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (11-OH-THC) es el metabolito psicotrópico más importante del Δ^9 -THC (fig.3) con similar espectro de acción y perfil cinético que su molécula madre. Así mismo, Hasta la fecha se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides, los CB1 y los CB2. Se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos. Ambos, CB1 y CB2, pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a una proteína G (G-proteincoupled receptors, GPCR). Son los más comunes, existiendo de 1.000 a 2.000 en los vertebrados (19).

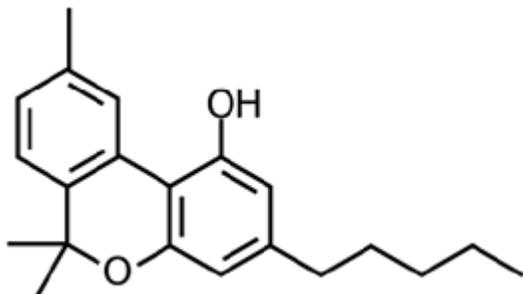


Figura 3 Estructura química del Δ^9 -THC

Fuente: [www.monografias.com/National Institute on Drugs Abuse](http://www.monografias.com/National%20Institute%20on%20Drugs%20Abuse)

Receptor CB1

El receptor CB1 es uno de los más abundantes de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) en el SNC y se encuentra en niveles particularmente altos en el neocórtex, el hipocampo, los ganglios basales, el cerebelo y el tronco encefálico (20). Los receptores CB1 también se encuentran en las terminales nerviosas periféricas y en algunos sitios extra-neuronales como el testículo, el ojo, el endotelio vascular y el bazo. Curiosamente, los receptores CB1 están altamente enriquecidos en compartimentos presinápticos y axonales, restringiendo su función a sitios de actividad sináptica (21). Los receptores CB1 además de unirse a THC, se unen a compuestos sintéticos cannabimiméticos tales como CP55940, JWH-015, WIN55212-2 y los derivados endógenos del ácido araquidónico araquidoniletanolamina (AEA) y 2-araquidonilglicerol (AG).

Receptor CB2

El receptor CB2 muestra un patrón de expresión más definido en el cerebro que los receptores CB1, y se encuentra predominantemente en células y tejidos del sistema inmune (22,23). En el SNC, la expresión del receptor CB2 se asocia con inflamación y se localiza

principalmente en la microglía y macrófagos del SNC (24). Curiosamente, trabajos recientes también indican que los receptores CB2 expresados en las neuronas pueden controlar la función sináptica y están implicados en el abuso de drogas y la plasticidad sináptica. Por ejemplo, el agonista selectivo del receptor CB2, JWH133 inhibe el disparo dopaminérgico del área tegmental ventral y reduce la auto-administración de cocaína (25).

Endocannabinoides

Tras la identificación de los receptores cannabinoides se descubrió los lígandos endógenos para los mismos, conocidos como endocannabinoides. En el cerebro actúan como neuromoduladores. Todos los endocannabinoides son derivados de ácidos grasos poli-insaturados, lo que los diferencia en estructura química de los fitocannabinoides de la planta de cannabis.

El primero identificado fue una amida lipídica aislada del cerebro porcino, la etanolamida N-araquidonil (anandamida o AEA) (fig 4). Estudios posteriores han revelado que la AEA se genera in vivo a partir de precursores de fosfolípidos de membrana. Un segundo endocannabinoides, aislado 3 años más tarde en el intestino y cerebro, era un éster de glicerol, 2-araquidonilglicerol (2-AG), que se metaboliza preferentemente por la monoacilglicerol lipasa, con la participación adicional de la AB-hidrolasa. Otros ligando cannabinoides endógenos identificados incluyen amidas, (dopamina-N-araquidonil), ésteres (vi rodamina y N-dihomo-g-linolenoil-etanolamina), y algunos éteres, (noladin-éter) (19).

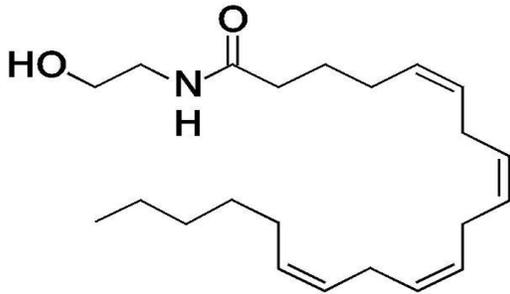


Figura 4 Estructura química de un endocannabinoides, anandamida (AEA).

Fuente: www.monografias.com/ National Institute on Drugs Abuse

Toxicocinética

El inicio de la acción del cannabis si es inhalada es 6-12 minutos, si es ingerida es de 30-120 minutos. Duración del efecto agudo es de 0.5-3 horas. La absorción después de ser fumada es del 18-50%, después de ser ingerido el dronabinol sólo cerca del 10-20% es absorbido, con inicio del efecto en 30-60 minutos y pico de absorción en 2-4 horas. El cannabis se disuelve en la grasa que se acumula en el cuerpo, lo que significa que ésta queda en el cuerpo durante por lo menos 6 semanas.

Es metabolizado por hidroxilación a metabolitos activos e inactivos. El metabolismo hepático conduce en primer lugar a sus derivados hidroxilados en posición 7, que actualmente se consideran las sustancias más activas, con posteriores hidroxilaciones en otras posiciones. El principal metabolito es 11-hidroxitetrahydrocannabinol. Tiene un volumen de distribución de 10 L/kg y se incrementa con el uso crónico. Su unión a proteínas es de 97-99%. Su vida media es entre 20-30 horas, pero puede ser mayor en consumidores crónicos, hasta 56 horas. Se elimina por heces (30-35%) y orina (15-20%).

(26)

ANTECEDENTES

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica y la literatura refleja amplios antecedentes basados en falsos positivos para drogas de abuso, sin embargo, en el caso de pruebas de orina que relacionen al ketoprofeno con resultados para THC es escasa, se mencionan como reacciones cruzadas de alta probabilidad para tener en cuenta, pero no se dispone de estudios experimentales que los relacionen directamente.

A continuación se presentan algunos estudios de investigadores que se relacionan con nuestro trabajo, los cuales sin lugar a duda servirán de soporte a nuestros resultados.

Falsos positivos en pruebas de detección de drogas de abuso en orina asociados a consumo de medicamentos.

Garro ZamoraI y cols; (12) destacan que las características de estas pruebas son un método rápido, de bajo costo, fácil aplicación y alta sensibilidad que se realiza rutinariamente en diversas instituciones de control de adicciones, deportes de alto rendimiento, centros de salud y organizaciones laborales. Sin embargo con el pasar de los años se han descrito falsos positivos de estas pruebas asociados al consumo de medicamentos de prescripción, venta libre y productos alimenticios. Estos incidentes comprometen la confiabilidad, lo cual podría desencadenar consecuencias. Por ello, es de vital importancia analizar los fármacos comúnmente relacionados a falsos positivos en pruebas UDS (urine drug Screen). En resumen, se analiza la importancia de reconocer los inmunoensayos en orina como pruebas no confirmatorias de detección de drogas.

Detección de drogas en orina: guía práctica para clínicos

Moeller Karen y cols (27) discuten que las pruebas de drogas, comúnmente utilizadas en el cuidado de la salud, el lugar de trabajo y los contextos criminales, se han extendido durante la última década. Las pruebas de drogas en orina han sido el método más común para el análisis debido a la facilidad de muestreo. La simplicidad de uso y el acceso a resultados rápidos han aumentado la demanda y el uso de inmunoensayos; Sin embargo, estos ensayos no son perfectos. Los resultados falsos positivos de inmunoensayos pueden conducir a serias consecuencias médicas o sociales si los resultados no son confirmados por un análisis secundario, como la cromatografía de gases-espectrometría de masas. Las directrices del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos para el lugar de trabajo requieren la prueba de las siguientes 5 sustancias: anfetaminas, cannabinoides, cocaína, opiáceos y fenciclidina. Se discuten posibles resultados falso-positivos y falsos negativos que ocurren con inmunoensayos de estas sustancias y con etanol, benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos. Se discuten otras dificultades, tales como adulteración, sustitución y dilución de muestras de orina. Los conceptos pragmáticos resumidos en este artículo deben minimizar los riesgos potenciales de malinterpretar los resultados.

Cross-Reactivity of Pantoprazole with Three Commercial Cannabinoids Immunoassays in Urine

(Reactividad cruzada de pantoprazol con tres inmunoensayos comerciales para cannabinoides en orina)

Gomila, I. y cols; (28) El propósito de este estudio fue determinar la reactividad cruzada potencial de pantoprazol en diferentes inmunoensayos de cannabinoides empleados en los laboratorios clínicos y forenses. El pantoprazol (Ratiopharm, España, S.A., Madrid). Las muestras se analizaron utilizando los tres inmunoensayos siguientes de acuerdo con las recomendaciones de calibración del fabricante y análisis de muestras de control con un corte de 50 ng / ml. Estos inmunoensayos están diseñados para reaccionar predominantemente con el metabolito Δ^9 -THC. El Alere Triage®, KIMS® y DRI® Cannabinoides. Las pruebas de ensayo se realizaron en modo semicuantitativo, aunque las muestras se informaron como positivas o negativas.

Las muestras positivas de THC se confirmaron mediante cromatografía de gases - espectrometría de masas (GC-MS) a un corte de 15 ng / ml.

La reactividad cruzada in vitro de pantoprazol se realizó mediante el uso de picos de pantoprazol en orina libre de fármacos de voluntarios sanos que dieron negativo para el cannabis en todos los ensayos a concentraciones crecientes (1,000–12,000 μg / mL) y los probaron de la misma manera que en las muestras de los pacientes.

La reactividad cruzada in vivo de pantoprazol se realizó con muestras de orina de 8 pacientes pediátricos con dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales al inicio de su tratamiento con pantoprazol. Anteriormente, estos pacientes no habían recibido tratamiento con pantoprazol. La orina sin analitos a la que se agregó pantoprazol (estándares de pantoprazol) produjo resultados negativos en los Cannabinoides DRI® y Cannabinoides KIMS® hasta 12,000 μg / mL, donde la mayor concentración fue probado. En contraste, en Alere Triage®, los estándares de pantoprazol de 1,000 μg / ml y superiores fueron positivos.

No se encontró pantoprazol sin cambios en la orina o en las heces. Por lo tanto, la interferencia encontrada en el estudio de reactividad cruzada in vivo probablemente es causada por el metabolito principal del pantoprazol (pantoprazol 4'-O-desmetilado) y los otros metabolitos menores presentes en la orina.

Concluyen, que algunos inmunoensayos de cannabinoides son susceptibles a errores de reacción cruzada resultantes de la presencia en la orina de pantoprazol y el metabolismo resultante del fármaco original. Los investigadores y los clínicos deben ser conscientes de la posibilidad de resultados falsos positivos para los cannabinoides después de un tratamiento con pantoprazol cuando se realizan pruebas con el ensayo de detección de drogas, Alere Triage®, KIMS® y DRI® cannabinoides.

Investigation of Interference by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Urine Tests for Abused Drugs

(Investigación de Interferencia por Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos en Pruebas urinarias para drogas de abuso)

Douglas, E. y cols (29). Refieren que reportes anecdóticos y estudios no controlados han sugerido que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos producen resultados falsos positivos en las pruebas de inmunoensayo en orina para algunos fármacos de abuso. Este estudio realizado en 60 voluntarios que tomaron ibuprofeno como una dosis única de 400 mg o 200 mg tres veces al día, o 400 mg tres veces al día, en 42 pacientes que toman ibuprofeno, naproxeno o fenoprofeno en regímenes terapéuticos durante más de 30 días. De las 510 orinas recolectadas de 102 individuos durante estos regímenes de dosificación, dos

dieron pruebas de falsificación positiva para cannabinoides mediante inmunoensayo mediado por enzimas (EMIA), una después de 1200 mg de ibuprofeno en tres dosis divididas por un día y una en un paciente que tomaba naproxeno con base crónica, ninguno fue falsamente positivo para las benzodiazepinas. Dos no fueron positivos falsos para barbitúricos mediante inmunoensayos de polarización de fluorescencia (FPIA), uno en un paciente que tomaba ibuprofeno y otro en un paciente que tomaba naproxeno. Sugieren que los datos, recopilados prospectivamente, demuestran la pequeña probabilidad de un resultado de prueba de inmunoensayos falso positivo para cannabinoides, benzodiazepinas o barbitúricos después de la ingestión aguda o crónica de ibuprofeno, o después de la ingestión crónica de naproxeno o fenoprofeno.

Concluyen, que el ibuprofeno tomado como una dosis única o en dosis múltiples agudas o ibuprofeno, naproxeno o fenoprofeno tomado como dosis crónicas es poco probable que resulte en una prueba de inmunoensayo positiva para Cannabinoides en orina, benzodiazepinas o barbitúricos. Todos los resultados positivos del inmunoensayo deben considerarse presuntamente positivo. Una segunda prueba química tal como GC / MS, realizado correctamente, reducirá notablemente la posibilidad de acusar falsamente de abuso de sustancias a alguien que estaba tomando AINEs.

Definiciones estandarizadas

Ad libitum: a voluntad o a gusto de cada uno.

Biotransformación o metabolismo: el metabolismo también se denomina biotransformación, debido a que implica la transformación biológica de un fármaco en un metabolito inactivo, un compuesto más soluble o un metabolito más potente. La biotransformación es el paso siguiente a la absorción y la distribución. (30)

Cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas: es un conjunto de técnicas basadas en el principio de retención selectiva, cuyo objetivo es separar los distintos componentes de una mezcla, permitiendo identificar y determinar las cantidades de dichos componentes. La cromatografía de gases acoplada al espectrómetro de masas puede realizar la identificación exacta y la cuantificación de las sustancias de abuso o sus metabolitos. Además puede emplear para ello diferentes fluidos biológicos: orina, sangre, saliva o cabello. Es el método de confirmación de sustancias de abuso más utilizado y aceptado, y su principal ventaja es la alta especificidad analítica que posee (además de una alta sensibilidad) (2)

Cribados (inmunoensayos): No existe una definición estándar. 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 en una misma muestra. (11)

Dosis terapéutica: es la cantidad de medicamento que contiene la medida exacta de principio activo para que éste sea eficaz, efectivo y seguro para el paciente y le resuelva el

problema de salud. Por lo que traduce el efecto beneficioso o terapéutico en un grupo de pacientes. (15)

Especificidad: Indica la capacidad de la prueba de clasificar correctamente a un individuo sano (Que no tiene el metabolito, o condición de interés), es decir la probabilidad de que un individuo sano, de resultados negativos. Es la proporción de verdaderos negativos que son detectados en la prueba. (11,29)

Falsos positivos: se refiere a un error, según el cual, al realizar una prueba complementaria, el resultado indica la presencia de una enfermedad, cuando en realidad no ocurre así.

Inmunoensayo: es un conjunto de técnicas inmunoquímicas analíticas de laboratorio que tienen en común el usar complejos inmunes, es decir los resultantes de la conjugación de anticuerpos y antígenos, como referencias de cuantificación de un analito (sustancia objeto de análisis) determinado, que puede ser el anticuerpo (Ac) o un antígeno (Ag), usando para la medición una molécula como marcador que hace parte de la reacción con el complejo inmune en la prueba o ensayo químico (2)

Metabolito: el metabolito generalmente se refiere al producto final (lo que queda después del metabolismo de un fármaco). (31).

Reacción cruzada: Se entiende por reacción cruzada aquella situación en la que un anticuerpo tiene la capacidad de reaccionar con dos antígenos que comparten un epítipo (31).

Sensibilidad: la sensibilidad de una prueba es su capacidad para detectar a los enfermos evitando la presencia de falso negativos. (32)

Tiempo de vida media: Tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en reducirse a la mitad de sus niveles iniciales. (33)

Valor cutt-off: es el límite de fiabilidad o de confianza, es decir, son aquellos resultados que están por debajo de los cuales no se está absolutamente seguro de que procedan del tóxico que se identifica o se valora. (11, 12, 13).

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de investigación

Se trata de un estudio experimental no controlado de tipo Cuasiexperimental, ya que existe una exposición, una respuesta y una hipótesis para contrastar, pero no hay aleatorización de los sujetos a los grupos de tratamiento y control, o bien no existe grupo control propiamente dicho. en este diseño a pesar de que podría haber grupos control además del grupo experimental, la asignación de los participantes a cada grupo no se hizo al azar, ni los grupos están apareados o emparejados (33)

Transversal, estos estudios cuantifican la frecuencia de un determinado fenómeno en una población determinada y en un período de tiempo bien definido.

Variable dependiente: Resultado de la prueba

Variable independiente: Ingesta de ketoprofeno

Material y métodos

Previo consentimiento informado y firmado se procedió a la aplicación de un formulario en el que se depositó la información obtenida por parte de cada participante en la investigación, en la emergencia de adultos del IAHULA. (Ver anexo 1)

Población y muestra

Para la selección de la muestra se siguieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Personas con mínimo 72 horas sin consumo de drogas lícitas o ilícitas.
- Personas mayores de 18 años y menores de 60 años de edad.
- Personas aparentemente sanas, que no cursen con patología alguna.

Criterios de exclusión

- Personas con consumo agudo o crónico de medicamentos o sustancias ilícitas.
- Alergia a los AINEs
- Personas que cursen con cuadro patológico agudo o crónico.
- Personas con alguna limitante que les impida la adecuada toma de muestras.

Para el presente estudio se incluyó una muestra de 40 voluntarios, el mismo grupo funcionó para ambas dosis de ketoprofeno.

El número de voluntarios sanos fue seleccionado entre los acompañantes de los pacientes intoxicados que llegan al IAHULA en el periodo de 2 meses (abril y mayo 2019).

Procedimiento

Previo a la administración de ketoprofeno se recolectó una muestra de orina. Se les realizó una prueba cualitativa, ADVANCED QUALITY para detectar THC, Cuff-off de 50 ng/ml, prueba rápida de un solo paso, de lectura directa, y que no requiere instrumentación con el fin de descartar consumo de cualquier sustancia que pueda interferir en el resultado y cuyo principio consiste en un método por inmunoensayo.

A los voluntarios incluidos se les administró en dosis única, ketoprofeno presentación en cápsulas de 100 mg en una primera fase y después de una semana (7 días) les fue administrado cápsulas de ketoprofeno de 50 mg por vía oral.

Todas las muestras recolectadas fueron analizadas por método de inmunoensayo ADVANCED QUALITY para detectar THC, Cuff-off de 50 ng/ml.

Posterior a la administración del ketoprofeno de 100 mg se recolectaron muestras de orina, ad libitum, manteniendo una frecuencia de cada dos horas en lo posible. En un recolector simple; en cada muestra, utilizando 1 cc de orina, se les realizó inmunotest específico para la detección de THC; anotando los resultados en la hoja de recolección de datos, según horas de detección de resultados falsos positivos así como las horas en las que esta se negativiza. En el transcurso de una semana se procedió a realizar el estudio comparativo con el mismo grupo muestra de (40) personas, con la administración vía oral de ketoprofeno de 50mg, realizando el mismo procedimiento anteriormente descrito.

Recolección de datos

Para el presente trabajo se realizó una hoja de recolección de datos generales y específicos.

(Ver anexo 2).

Análisis Estadístico

Se realizó mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 22, considerándose significativo estadísticamente para una $p < 0,05$.

Las variables cualitativas se presentaron en tablas de frecuencias absolutas y relativas

www.bdigital.ula.ve

Aspectos éticos:

Los aspectos éticos de este trabajo de investigación se llevaron a cabo sobre la base los criterios del Informe Belmont, ajustados a sus principios de respeto a la persona, beneficencia y justicia y, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964. Así mismo, está sujeto a la legislación venezolana y su código de deontología médica de 1985 (actualmente vigente) en su título V, capítulo 4, en lo referente a la investigación en seres humanos. Se mantuvo los más altos estándares que permiten el resguardo de la privacidad e integridad física de los participantes. Mediante consentimiento informado y firmado fueron puestos al tanto de los objetivos de esta investigación, de igual manera se aportó información explícita, detallada y en lenguaje claro y comprensible, de los procedimientos que se pretenden realizar así como de los riesgos y complicaciones inherentes a estos en caso de que los hubiera. El investigador asume en su totalidad los costos económicos que derivados de este trabajo medico científico.

- Este protocolo fue aprobado por la Unidad de Toxicología del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina.

CAPITULO IV

Resultados

Para los 40 sujetos voluntarios se registra un 100% que no consume marihuana; no presentan alergias a los medicamentos y no tienen antecedentes patológicos.

En la prueba analítica por método de inmunoensayo aplicada a la población muestra los (40) voluntarios, tuvieron resultados negativos para la detección de THC previa la administración del ketoprofeno.

En la primera fase en la que se les administro dosis única de ketoprofeno de 100 mg, se recolecto muestras de orina ad libitum, con un total de 144 muestras, las que fueron tabuladas según orden de frecuencia de detección del falsos positivos, hasta la detección del resultado negativo.

En la segunda fase en la que se les administro dosis única de ketoprofeno de 50 mg, se recolecto ad libitum un total de 101 muestras de orina las que fueron tabulados según orden de frecuencia con la detección del falsos positivos, hasta la detección del resultado negativo.

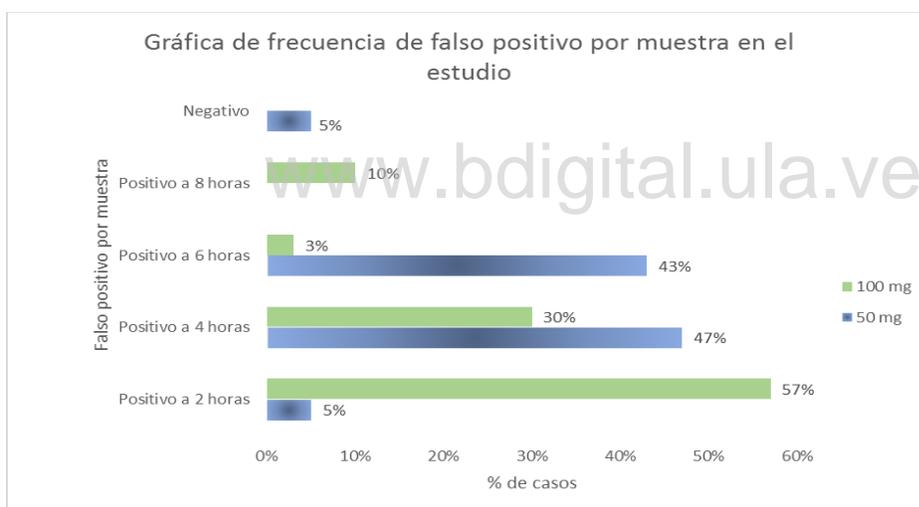
Los resultados en general se presentan en tablas y gráficos, las variables cualitativas se presentarán en números y porcentajes. Para establecer la asociación entre variables cualitativas se aplicó el análisis de tablas de contingencias empleando el chi cuadrado. Los datos obtenidos fueron procesados de forma computarizada mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 22, considerándose significativo estadísticamente para una $p < 0,05$.

Tabla 1 Frecuencia de falsos positivos en el estudio.

Falsos positivos	Ketoprofeno			
	50 mg		100 mg	
	N	%	N	%
Positivo a 2 horas	2	5%	23	57%
Positivo a 4 horas	19	47%	12	30%
Positivo a 6 horas	17	43%	1	3%
Positivo a 8 horas	0	0%	4	10%
Negativo	2	5%	0	0%
Total	40	100%	40	100%

Nota: Diferencia significativa para $p < 0,05^*$

Fuente: Tabla de recolección de datos

**Figura 5** Frecuencia de falsos positivos en el estudio

Fuente: Tabla de recolección de datos

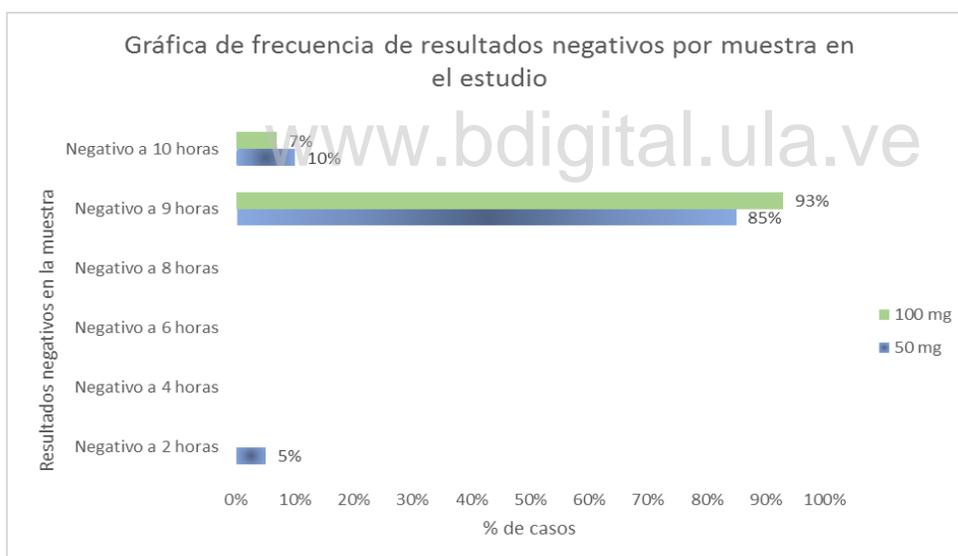
En la figura 5 se presenta el número de casos que presentan falsos positivos en la toma de muestra de 2, 4, 6 y 8 horas, claramente se observa una mayor frecuencia asociada a la dosis de ketoprofeno de 100mg; al igual un efecto más prolongado, en relación a la dosis de 50 mg.

Tabla 2 Frecuencia de resultados negativos por muestra en el estudio.

Resultados negativos	Ketoprofeno			
	50 mg		100 mg	
	N	%	N	%
Negativo a 2 horas	2	5%	0	0%
Negativo a 4 horas	0	0%	0	0%
Negativo a 6 horas	0	0%	0	0%
Negativo a 8 horas	0	0%	0	0%
Negativo a 9 horas	34	85%	37	93%
Negativo a 10 horas	4	10%	3	7%
Total	40	100%	40	100%

Nota: Diferencia significativa para $p < 0,05^*$

Fuente: Tabla de recolección de datos

**Figura 6** Frecuencia de resultados negativos en el estudio.

Fuente: Tabla de recolección de datos.

En la figura 6 se puede observar que con dosis de ketoprofeno de 100 mg el 93% de la población muestra se negativizó a las 9 horas y solo un 8 % a las a las 10 horas. Mientras que con la dosis de ketoprofeno de 50 mg el 85 % se negativizó a las 9 y solo un 10 % se

negativizó a las 10 horas; adicionalmente se observa un 5% (2) de la población muestra total, que no presentaron resultados falsos positivos.

www.bdigital.ula.ve

DISCUSIÓN

El diagnosticar un consumidor de drogas y en este caso el tetrahydrocannabinol, constituye un reto para el personal médico, ante el conocimiento de esto en la actualidad se cuentan con métodos que permiten de alguna manera agilizar este proceso en situaciones de emergencia, que si bien no se consideran determinantes nos orientan a la hora de plantear un diagnóstico.

Esto nos motiva a buscar herramientas o fundamentos ya sean teóricos o experimentales que nos permitan realizar análisis más eficientes.

El inmunoensayo es un método económico y confiable, ya que es comúnmente utilizado como una prueba de detección rápida de drogas en los laboratorios de toxicología y en la medicina de emergencias, con una sensibilidad y especificidad aceptable. Sin embargo, tienen la desventaja de presentar reacciones cruzadas con sustancias que pueden estar relacionadas estructuralmente y que no pertenecen al grupo en estudio. (34).

Es importante la utilización de esta técnica en el análisis toxicológico y rutinario de emergencias, ya que se pueden detectar ciertas clases de drogas como por ejemplo: las anfetamina, barbitúricos, benzodiazepinas, opiáceos, cocaína y tetrahydrocannabinol. Estos métodos son muy útiles, por su rápida respuesta y tiempo corto de procesamiento, por lo que es una ventaja tanto para el analista como para el paciente (35).

Los resultados obtenidos mostraron que, de los 40 pacientes a los que se les suministró dosis terapéuticas, en dosis única de 50 mg y 100 mg, al aplicar el análisis de orina por método de inmunoensayo de la marca ADVANCED QUALITY para detectar THC, se obtuvo como resultado que en la primera fase cuando se les administra 100 mg en los 40

voluntarios se obtuvieron resultados falsos positivos. En una segunda fase que les fue administrado los 50 mg ketoprofeno 38 de los voluntarios dieron resultados falsos positivos y solo 2 no dieron resultados falsos positivos; los que fueron clasificados como cero positivos para la prueba.

Esto demuestra que el ketoprofeno interfiere en pruebas para detección de THC ya que conduce a resultados falsos positivos. Información que concuerda con Kamisha (5), Ferrer (6), Garro (14), Moeller (26), y Quiroga (34). Quienes reportan en sus estudios casos anecdóticos de reacciones cruzadas de fármacos en pruebas por métodos de inmunoensayo.

A pesar de que en la fase que se administró 50 mg 2 de los voluntarios que representan el 5% de la población muestra no dieron falsos positivos. Puede plantearse que esta interferencia no depende de la dosis, ya que el 95% de la población muestra dio falsos positivos con la administración de 50mg. A tener en cuenta a la hora de realizar un inmunoensayo para detectar THC.

En cuanto a las horas de frecuencia relacionadas a la detección de falsos positivos para ketoprofeno de 100 mg se observó mayor frecuencia para las 2, 4 y 6 horas, y solo 8 casos para las 8 horas. Esto puede relacionarse con la recolección de la muestra, ya que como se menciono fue ad libitum, lo que significa que no todos recolectaron la muestra a las 8 horas. Para el ketoprofeno de 50 mg, hubo mayor registro de eventos a las 4 y 6 horas de recolección. Es necesario aclarar que ambas dosis de ketoprofeno en este estudio dieron como resultado falsos positivos a partir de las 2 horas de ingestas hasta las 8 horas. La variabilidad presentada entre una hora y otra está relacionada con la recolección de la muestra y la diuresis de cada voluntario.

En relación a las horas en las que se negativiza la prueba, en el estudio hubo una relación significativa de los 40 voluntarios, en la que 38 de los voluntarios se negativizó a las 9 horas post ingesta del ketoprofeno de 100mg y 3 de ellos a las 10 horas porque no se obtuvo muestra a las 9 horas. Con la dosis de 50mg de ketoprofeno 34 se negativizaron a las 9 horas y 4 a las 10 horas, porque no se obtuvo recolección de muestra a las 9 horas.

Por todos estos hallazgos, se debe considerar en un paciente que haya ingerido o se le haya administrado ketoprofeno, independientemente de la dosis, en el caso que así lo amerite, no realizar pruebas para la detección de THC por métodos de inmunoensayo, en un tiempo menor a 9 horas de haberse administrado.

A pesar de no contar con estudios comparativos específicos en relación exclusiva al ketoprofeno como causa de falsos positivos en las pruebas de inmunoensayo para determinación de THC, hay estudios en los que se reporta como casos anecdóticos dentro del grupo de los AINEs. Lo que concuerda con Ferrer (6), Garro (14), Moeller.

Es necesario además realizar estudios mucho más específicos y avanzados comparativos con las pruebas de inmunoensayos, para dilucidar como interfiere el fármaco en las pruebas para determinación de THC.

CONCLUSIONES

1. Este trabajo de investigación demostró que el ketoprofeno fármaco estudiado, puede causar resultados falsos positivos en pruebas de orina para la detección de THC.
2. Al comparar ambas dosis terapéuticas, se observó resultados similares, lo que demuestra que estos resultados no dependen de la dosis.
3. El ketoprofeno de 50mg y 100mg interfieren en pruebas de orina por método de inmunoensayo hasta las 8 horas post administración.
4. El ketoprofeno de 50mg y 100mg, se negativiza a las 9.
5. No se debe realizar pruebas para la detección de THC, en un tiempo menor a 9 horas, en sujetos que hayan ingerido o se les haya administrado ketoprofeno, independientemente de la dosis.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

Considerando los resultados obtenidos, se recomienda realizar estudios posteriores con la implementación de métodos más específicos con la finalidad de encontrar parámetros que permitan discriminar un individuo que haya ingerido ketoprofeno, de un consumidor habitual de THC, en virtud que los métodos utilizados en este estudio proporcionan sólo resultados analíticos preliminares. A su vez, es importante prevenir a los profesiones de la salud; así como a los pacientes que hayan recibido tratamiento con ketoprofeno sobre el riesgo de detección de THC en su orina dentro de las primeras 9 horas de ingesta, y las implicaciones que trae consigo tales hallazgos de laboratorio.

www.bdigital.ula.ve

Referencias bibliográficas

1. Informe Mundial sobre las Drogas de la Oficina de las Naciones Unidas contra las Drogas y el Delito (UNODC).2016
2. Comisión de Monitorización de Fármacos y Toxicología Clínica de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular. (2012-2013); 16: 109-112.
3. Rev. Colegio de Microb. Quim. Clin. Costa Rica. (2015); 21, 2215-3713.
4. Informe mundial sobre las drogas. Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito. (2016).
5. Kamisha L. Johnson Davis, Aaron J. Sadler and Jonathan R. Genzen. A Retrospective Analysis of Urine Drugs of Abuse Immunoassay True Positive Rates at a National Reference Laboratory. Journal of Analytical Toxicology (2015) ;1 –10
6. Ferrer Bosch N, et al. Utilidad de las técnicas de cribado de tóxicos en orina solicitadas desde el servicio de urgencias de un hospital pediátrico. An Pediatr (Barc). 2017
7. Informe sobre uso de drogas en las Américas. Comisión Interamericana para el control del abuso de drogas. Organización de Estados Americanos. (2015).
8. Chacón Roberto y col. Significado del consumo de drogas para las adolescentes de la calle, en la ciudad de Valencia, Venezuela. Rev. Latino-Am. Enfermagem (2011) No: 746-52.
9. Slapak Sara y Grigoravicius Marcelo. "Consumo de drogas": la construcción de un problema social. Anu. investig. v.14. (2007).
10. Hawks, RL y Chiang, CN. Urine testing for drugs of abuse. Presentado por National Institute for drug abuse (NIDA). Research Monograph. (1986).

11. Lidia Martínez Sánchez y Jesús Velasco-Rodríguez. Valor del cribado toxicológico en orina en las sospechas de intoxicación en urgencias. Hospital. Barcelona. España. *An Pediatr Contin.* 2010; 8(3):139-43-141.
12. Luis David Garro ZamoraI, Esteban Zavaleta Monestel. Falsos positivos en pruebas de detección de drogas de abuso en orina asociados a consumo de medicamentos. *Rev. Colegio de Microb. Quim. Clin. Costa Rica.* (2015); 21, 2215-3713.
13. Stewart, DI. Inoba T, Ducassen, M y Kalow, W. *Clin Pharmacol. Ther.* (1979). 25:264.
14. Baselt, R. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man.* Presentado por Biomedical Publications. Davis. C.A. (1982).
15. Velázquez. *Farmacología básica y clínica.* Editorial Panamericana. 18ª edición. (2008).
16. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* Mc Graw Hill. 12a edición. 2012.
17. Barbanoj José, Rosa-María Antonijoan and Ignasi Gich, *Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen.* Departament of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Autonomous University of Barcelona. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain (2001); 40 (4): 245-262.
18. Carlos Suero García, Lucia Martín Banderas, María Ángeles Holgado. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharm.* (2015); 56(2): 77-87
19. Franjo Grotenhermen. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids* (2006); 1(1):10-14.

20. Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., and Rice, K. C. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci.* (1991). 11, 563–583.
21. Wu, D.-F., Yang, L.-Q., Goschke, A., Stumm, R., Brandenburg, L.-O., Liang, Y.-J., et al. Role of receptor internalization in the agonist-induced desensitization of cannabinoid type 1 receptors. *J. Neurochem.* (2008). 104, 1132–1143.
22. Mackie, K. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *Int. J. Obes. (Lond).* (2006). 30, S19–S23.
23. Klein, T. W. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.* (2005). 5, 400–411.
24. Mackie, K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J. Neuroendocrinol.* (2008). 20, 10–14.
25. Zhang, H.-Y., Gao, M., Shen, H., Bi, G.-H., Yang, H.-J., Liu, Q.-R., et al. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addict. Biol.* (2016).
26. Guías para el manejo de urgencias toxicológicas. Bogotá, D. C, Colombia. (2008) 193-194.
27. Moeller Karen E. Urine Drug Screening: Practical Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* (2008) ;83(1)66-76
28. Isabel Gomila y cols. Cross-Reactivity of Pantoprazole with Three Commercial Cannabinoids Immunoassays in Urine. España. (2017)
29. Douglas E. Rollins, Thomas A. Jennison, and Graham Jones. Investigation of Interference by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Urine Tests for. *EE.UU*(1990)

30. Abused Drugs Mendoza, N. Farmacología Médica. México. Panamericana. (2008) 343.
31. Betes. Duran. Mestres. Nogues. Farmacología para Fisioterapeutas. Madrid-España. Panamericana. (2008). 32.
32. Villanueva J. Matamoros M. pruebas presuntivas. Rev.cienc. forenses Honduras. 2016; 2(2): 45-54.
33. David Male, Brian Champion, Anne Cooke, Michael Owen. Advanced Immunology Gower Medical Publishing, London, New York. (1991)
34. Kelley, W. Medicina interna. Buenos Aires-Argentina. Médica panamericana. (1999). 66. (libro en línea).
35. Quiroga, P. Metabolito de efavirenz como probable causa de falso positivo en test inmunológico para benzodiazepina en la orina. Acta Toxicológica Argentina, (2007). 15, (3), 69-74.
36. Krasowski. M, Pizon. A, Siam. M, Giannoutsos. S, Iyer. M, Ekins. S. Using molecular similarity to highlight the challenges of routine immunoassay-based drug of abuse/toxicology screening in emergency medicine. BMC Emergency Medicine. (2009). 9, (5) 1-18.
37. Baptista Troconis Trino José. Acreditación como médico especialista Guías básicas para elaborar el proyecto de tesis. Textos universitarios.(2006)
38. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio, P. Metodología de la Investigación. México, D.F: McGraw Hill; (2003), capítulos 1, 5, 6.
39. Arias, F. El Proyecto de Investigación: Introducción a la metodología científica. 5ª Edición, Editorial Episteme, Caracas-Venezuela.(2012)

Anexo 1.**Consentimiento informado**

Hago constar que he sido informado(a) clara y ampliamente de la realización del trabajo de investigación titulado:

KETOPROFENO COMO CAUSA DE FALSOS POSITIVOS PARA LA DETERMINACION DE Δ9- TETRAHYDROCANNABINOL (THC) EN EL SERVICIO DE TOXICOLOGIA DEL INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

Yo: _____ titular de la cédula de identidad número _____

Acepto y estoy de acuerdo en colaborar y participar en el estudio aquí propuesto, una vez que se me ha explicado los objetivos del mismo, los beneficios y posibles reacciones secundarias que pueda presentar posterior a la intervención. Del mismo modo se me asegura que toda la información aportada tendrá carácter confidencial y solo será utilizada con fines investigativos. Tengo claro que poseo la oportunidad de retirarme de la investigación si lo considero oportuno, sin que esto constituya consecuencia alguna ni legal ni penal ni ética para mí ni mis familiares. Por todo lo anteriormente expuesto firmo el presente consentimiento informado.

El día: _____ del mes: _____ año: _____

Paciente

Medico

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

Apellido:

Instrucciones:

- No haber ingerido ni inhalado ningún tipo de droga lícita o ilícita en un lapso mínimo de 72 horas previas.

- En caso de haber ingerido algún tipo de sustancia debe ser informado a los investigadores.

- Después de la toma del ketoprofeno no se debe tomar ni inhalar ningún tipo de medicación.

- Recolectar muestras posteriores a la ingesta del medicamento.

- Control estricto para la toma de muestra de orina, verificar la hora de la toma para llevar el tiempo.

- Recolectar muestras tratando de mantener una frecuencia a las 2, 4, 6, 8, y 10 horas

- En caso de alguna eventualidad durante este tiempo debe ser informada a los investigadores.

Información general

Sexo: F____ M____ Edad: _____
 Nivel socio- económico: Alto____ Medio____ Bajo____
 Procedencia: _____ Teléfono: _____

Información específica

Consumo de marihuana: No____ Si_____

Hábito tabáquico: No____ Si_____ Cantidad por
 día_____

Hábito alcohólico: No____ Si_____

Especifique_____

Consumo de medicación dentro de 72 horas previas: No____ Si_____

Consumo habitual de AINES: No____ Si_____

Especifique

AINES_____

Patología de base (DM, HTA, asma): No____ Si_____

Alergia a medicamentos: No____ Si_____

Especifique_____

Hospitalizaciones: No____ Si_____

Especifique_____

Quirúrgicos: No____ Si_____

Especifique_____

Resultados de prueba

Ketoprofeno 50mg

Primera toma de muestra (a las 2 horas): Positivo _____ Negativo _____

Segunda toma de muestra (a las 4 horas): Positivo _____ Negativo _____

Tercera toma de muestra (a las 6 horas): positivo _____ negativo _____

Cuarta toma de muestra (a las 8 horas): positivo _____ negativo _____

Quinta toma de muestra (a las 10 horas): positivo _____ negativo _____

Ketoprofeno 100 mg

Primera toma de muestra (a las 2 horas): Positivo _____ Negativo _____

Segunda toma de muestra (a las 4 horas): Positivo _____ Negativo _____

Tercera toma de muestra (a la 6 horas): positivo _____ negativo _____

Cuarta toma de muestra (a las 8 horas): positivo _____ negativo _____

Quinta toma de muestra (a las 10 horas): positivo _____ negativo _____

Eventualidades:
