

Ketoprofeno como causa de falso positivo en la detección de Δ^9 -tetrahidrocannabinol en orina

Ketoprofen as a cause of false positive in the detection of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in urine

Rosmery Bonalde Aguilera¹ <https://orcid.org/0000-0002-4531-8931>

Alexis Morales Ortiz^{2,3} <https://orcid.org/0000-0002-5437-9656>

Nelson Vicuña-Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-7012-0812>

Solymer Colmenares Ramírez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5330-3924>

María Saravia³ <https://orcid.org/0000-0002-9271-2085>

Ricardo Losno³ <https://orcid.org/0000-0003-1814-7150>

Milton Valderrama-Wong³ <https://orcid.org/0000-0002-3430-143X>

Ana María Muñoz⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3080-9823>

Angel Tito Alvarado^{3*} <https://orcid.org/0000-0001-8694-8924>

¹Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología y Toxicología. Mérida, Venezuela.

²Universidad de Los Andes, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Departamento de Toxicología y Farmacología. Mérida, Venezuela.

³Universidad San Ignacio de Loyola, Carrera de Medicina Humana, Red Internacional de Investigación en Farmacología y Medicina de Precisión (REDIFMEP). Lima, Perú.

⁴Universidad San Ignacio de Loyola, Unidad de Investigación en Nutrición, Salud, Alimentos Funcionales y Nutraceuticos (UNASAN-USIL). Lima, Perú.

*Autor para la correspondencia: eaa.alvarado@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: El ketoprofeno es uno de los antiinflamatorios no esteroides de mayor uso en la población, y presenta un epítipo similar al ácido 11-nor- Δ^9 -tetrahidrocannabinol-9-carboxílico, por lo que puede ser causa de falso positivos a la marihuana.

Objetivo: Evaluar si el ketoprofeno a dosis terapéutica es causa de falso positivo en la detección de Δ^9 -tetrahidrocannabinol en orina por inmunoensayo.

Métodos: Estudio de corte transversal, experimental no controlado de dos fases, muestreo por conveniencia y con reclutamiento prospectivo, que incluyó a 40 voluntarios (26 femeninos y 14 masculinos) y mayores de 18 años de edad. Se utilizó la prueba Cannabinoide (THC) Advanced Quality One Step. Se administró 50 mg de ketoprofeno, luego de 7 días se administró 100 mg del mismo fármaco, en ambas fases a dosis única, vía oral, en ayunas y con 250 mL de agua. Muestras de orina colectadas: 0, 1, 2, 4, 6, 9 y 12 horas.

Resultados: A dosis de 50 mg de ketoprofeno se observaron falsos positivos en muestras de orina desde la primera hora en mujeres, y desde las 2 horas (femenino n = 16; 61,5 %; masculino n = 9; 64,3 %) hasta las 6 horas en ambos sexos; a dosis de 100 mg del mismo fármaco, se observaron falsos positivos, desde la primera (femenino n = 21; 80,8 %; masculino n = 9; 64,3 %) hasta la sexta hora, en ambos sexos. Las muestras de orina fueron falsos positivos a las 6 horas (100 %) para ambos sexos y a las dos dosis estudiadas. **Conclusiones:** El ketoprofeno induce reactividad cruzada de falsos positivos a la prueba Cannabinoide (THC) Advanced Quality One Step independiente de la dosis, y en caso de requerir una prueba para detección de Δ^9 -tetrahidrocannabinol, se debe conocer si previamente el sujeto ha consumido ketoprofeno, para realizar la prueba en un tiempo no menor a 9 horas de haber consumido el fármaco. A la vez, todas las pruebas de detección positivas para Δ^9 -tetrahidrocannabinol deben confirmarse mediante técnicas de mayor precisión.

Palabras clave: ketoprofeno; THC; test inmunoensayo; falso positivo; cannabinoide; Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

ABSTRACT

Introduction: Ketoprofen is one of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs most used in the population, and has an epitope similar to 11-nor- Δ^9 -tetrahidrocannabinol-9-carboxylic acid, so it can be a cause of false positives to marijuana.

Objective: Assess whether ketoprofen at therapeutic doses is a cause of false positive in the detection of Δ^9 -tetrahidrocannabinol in urine by immunoassay.

Methods: A cross-sectional, experimental uncontrolled two-phase sampling, convenience sampling and prospective recruitment study included 40 volunteers (26 female and 14 male) over 18 years old. The Advanced Quality One Step

Cannabinoid (THC) test was used. 50 mg of ketoprofen were administered, after 7 days 100 mg of the same drug was administered, in both phases at a single dose, orally, fasting and with 250 mL of water. Urine samples were collected at 0, 1, 2, 4, 6, 9 and 12 hours.

Results: At doses of 50 mg of ketoprofen, false positives were observed in urine samples from the first hour in women, and from 2 hours (female n = 16; 61.5 %; male n = 9; 64.3 %) to 6 hours in both sexes; at doses of 100 mg of the same drug, false positives were observed, from the first (female n = 21; 80.8 %; male n = 9; 64.3 %) to the sixth hour, in both sexes. Urine samples were false positive at 6 hours (100%) for both sexes and at the two doses studied.

Conclusions: Ketoprofen induces cross-reactivity of false positives to the dose-independent Advanced Quality One Step Cannabinoid (THC) test, and in case of requiring a test for Δ^9 -tetrahydrocannabinol, it should be known if the subject has previously consumed ketoprofen, to perform the test in a time not less than 9 hours of having consumed the drug. At the same time, all positive screening tests for Δ^9 -tetrahydrocannabinol should be confirmed by more accurate techniques.

Keywords: Ketoprofen; THC; immunoassay test; false positive; cannabinoid; Δ^9 -tetrahydrocannabinol.

Recibido: 28/10/2021

Aceptado: 30/10/2021

Introducción

El consumo de drogas de abuso y de fármacos de uso clínico ha aumentado en los últimos años, en diversos países del mundo, lo cual tiene implicancias socioeconómicas, a la vez es de importancia clínica y médico-legal forense.⁽¹⁾ En Mérida el ketoprofeno [ácido 2- (3-benzoilfenil) propanoico] es uno de los analgésicos antiinflamatorio no esteroideos (AINE) de mayor uso, que puede interferir con las pruebas de identificación del principal metabolito de la marihuana. El ketoprofeno es un derivado del ácido 2-arilpropiónico, de pKa 4,45⁽²⁾ en la mucosa gástrica se encuentra en su forma no ionizada, por lo que difunde dentro de las células gástricas en donde se ioniza, otro porcentaje del fármaco pasa a la mucosa intestinal en donde se absorbe, alcanzado una concentración máxima plasmática ($C_{m\acute{a}x}$), en un tiempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$) de 0,5-2,0 horas con una dosis única de 100 mg.^(3,4)

Circula unido a las proteínas plasmáticas (UP) principalmente a la albúmina en un 99 %, y su volumen de distribución (V_d) es de 0,1-0,2 L/kg.⁽⁴⁾ Se metaboliza a nivel hepático por fase I mediante *CYP2C9* y principalmente por fase II de glucuronidación con la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) que cataliza la transferencia del grupo glucurónico que proviene del ácido UDP- α -D-glucurónico (UDPGA) formándose el metabolito O- β -glucurónido de ketoprofeno; su vida media

($t_{1/2}$) es de 2 h. El 80 % se elimina como metabolito conjugado a través de la orina, y menos del 10 % con las heces.^(3,4)

La *Cannabis sativa* (marihuana) contiene aproximadamente 150 cannabinoides, los más estudiados y usados son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) o tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD).^(5,6) Existen derivados del THC como el dronabinol y nabilona que se usan para náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.^(7,8) La biodisponibilidad del THC bajo la forma oral es del 4 % al 12 %, la $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza en un tiempo máximo de 1 a 2 horas, prolongándose hasta 6 horas;^(8,9) la biodisponibilidad del THC en forma de cigarrillo es del 37 %-56 %, debido en parte a la variabilidad intrasujetos e intersujetos.^(9,10) Su $C_{m\acute{a}x}$ es de 90-270 ng/mL detectándose entre 1-2 minutos después de la primera inhalada.⁽⁹⁾ La $C_{m\acute{a}x}$ es dependiente de la dosis, ya sea de cannabis fumado o de vaporizado que contienen 15,3; 30,6 y 61,2 mg de THC.⁽¹¹⁾

Un 10 % del THC circula unido a los eritrocitos. El Vd del THC de 2,5-3 L⁽⁸⁾ indica que es una molécula lipofílica, que difunde al tejido adiposo, hígado, corazón y bazo, y cruza la barrera hematoencefálica.⁽⁹⁾ El metabolismo se produce por fase I de hidroxilación y oxidación hepática, con participación de la CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, generando el metabolito 11-hidroxi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (11-OH-THC) que se oxida a ácido 11-nor- Δ^9 -tetrahidrocannabinol-9-carboxílico (11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH);^(8,9,12,13) a dicho metabolito se transfiere el grupo glucurónico del UDPGA, catalizada por la UGT, originando al metabolito O- β -carboxi-glucurónido-THC;^(8,13,14) la vida media del THC es de 25-36 horas, siendo mayor de una semana para los metabolitos.^(8,15,16) En la figura se presenta el mecanismo de biotransformación del ketoprofeno (A) y del Δ^9 -THC (B).

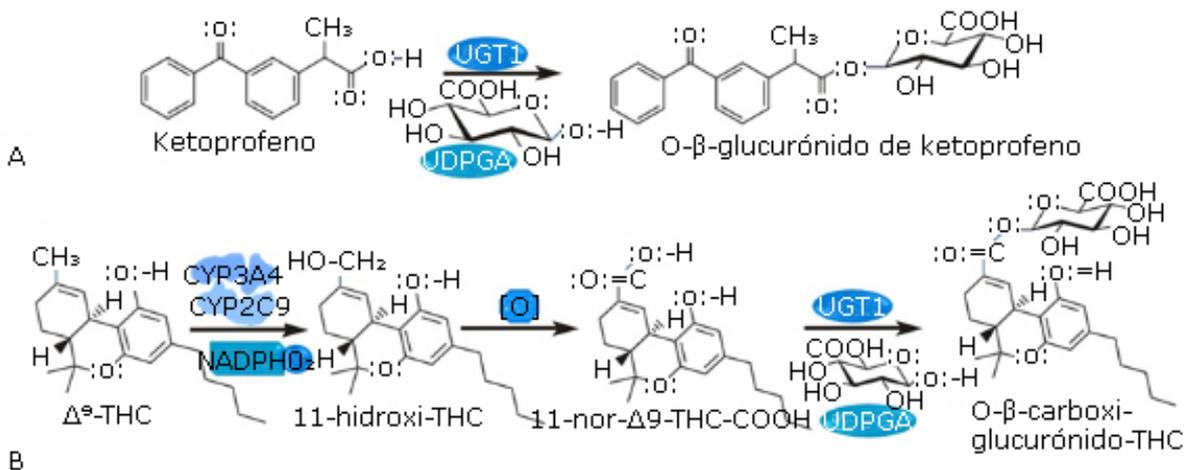


Fig. - Metabolismo del ketoprofeno y del Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC).

Las pruebas de inmunoensayos utilizan anticuerpos elegidos para detectar un epítipo específico (porción inmunodominante) de una droga de abuso⁽¹⁷⁾ y de algunos fármacos utilizados en la práctica clínica;⁽¹⁸⁾ en el caso de los AINE derivados del ácido 2-arilpropiónico (ibuprofeno, naproxeno), antiretrovirales (efavirenz) y otros,⁽¹⁹⁾ por tener epítipos similares pueden interferir con las pruebas de detección de 11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH e inducir a falsos positivos.^(18,20)

En tal sentido, se ha decidido evaluar el ketoprofeno como causa de falso positivo en la detección del principal metabolito del Δ^9 -tetrahidrocannabinol en orina, por el método de inmunoensayo, por ser una prueba disponible y accesibilidad en las emergencias hospitalarias. Estos resultados formarán parte de las evidencias científicas para promover una adecuada interpretación de los análisis de drogas, evitar confusión o error en su diagnóstico, y a la vez para prevenir denuncias de los pacientes hacia los profesionales médicos.

El objetivo del presente estudio es evaluar si el ketoprofeno a dosis terapéutica es causa de falso positivo en la determinación de Δ^9 -tetrahidrocannabinol en orina, por inmunoensayo.

Métodos

Diseño y población del estudio: estudio de corte transversal, experimental no controlado de dos fases, muestreo por conveniencia y con reclutamiento prospectivo entre abril y mayo de 2019.⁽²¹⁾

A las personas que asistieron como acompañantes de los pacientes intoxicados a la unidad de toxicología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes de Mérida, Venezuela, se les invitó a participar del estudio, para ello se les informó sobre sus objetivos e importancia, cuyas edades comprendían de 18 a 56 años de edad (n = 40; 26 de sexo femenino y 14 masculinos).

Criterio de selección: los participantes fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios: ser mayores de edad, al examen médico no manifestar disfunción hepática ni renal; y por declaración explícita de cada voluntario no consumir marihuana ni otras drogas de abuso, no consumir ni ser alérgicos a los AINE, 72 horas antes de la colecta de la muestra no consumir bebidas alcohólicas, café y fármacos, no tener dificultad que impida la toma de la muestra y dar su consentimiento por escrito.

Las personas que aceptaron participar en el estudio firmaron el formato de consentimiento informado previo a la colecta de la muestra de orina, inmediatamente se les asignó un código y se les denominó voluntarios sanos. Fueron excluidos del estudio, los sujetos, que no pudieron dar su consentimiento y aquellos que no cumplieron con los criterios de selección.

Aspectos éticos: el estudio fue desarrollado en estricto cumplimiento con las normas éticas nacionales, criterios del Informe Belmont, Declaración de Helsinki de 1975 con la revisión vigente y basado en el consentimiento informado aprobado mediante constancia N° 001-19-UTDFYT-FM-ULA. A todos se les asignó un código para garantizar el anonimato y la confidencialidad.

Material y muestra biológica: las muestras de orina fueron colectadas bajo los estándares de calidad de la unidad de toxicología. Para la colección de la orina, en el laboratorio se le proporcionó a cada voluntario envases secos, estériles, sin preservantes y codificados, siendo analizados de inmediato.

Método y fundamento: se utilizó la prueba Cannabinoide (THC) Advanced Quality One Step, la misma que es rápida para detectar el metabolito 11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH en orina. Esta prueba consiste en un dispositivo cromatográfico absorbente de fase sólida, por medio del cual, el metabolito o la droga de la muestra fluye hasta que el epítipo específico (porción inmunodominante) se une al anticuerpo-colorante, formando el complejo anticuerpo-antígeno. Este último compite con el antígeno conjugado inmovilizado en la zona de reacción control generando una sola banda de color magenta, lo que indica un espécimen positivo, a un nivel de detección de 50 ng/mL. Sin embargo, existe la posibilidad de resultados falsos positivos frente a la presencia de fármacos interferentes.^(17,18)

Procedimiento: el estudio se realizó en dos fases, en las que se analizaron a tiempo cero las muestras de orina de cada voluntario, es decir, antes de ingerir la dosis de ketoprofeno, cuya finalidad era verificar si habían consumido previamente antiinflamatorios no esteroideos o marihuana. Posteriormente, en la primera fase del estudio, se administró a cada voluntario una dosis única vía oral de ketoprofeno en cápsulas de 50 mg, dejando pasar 7 días para la segunda fase, en la que se administró una cápsula de 100 mg del mismo fármaco. La toma de los medicamentos fue con 250 mL de agua y en estómago vacío (ayuno), luego de dos horas consumieron alimentos (desayuno), posteriormente a las seis horas (almuerzo) y a las 10 horas (cena).

Se establecieron horas específicas de colección de muestras de orina: 0, 1, 2, 4, 6, 9 y 12 horas, con la finalidad de vigilar y supervisar el proceso dentro del laboratorio y así evitar errores durante la etapa analítica. Luego se midió 1 mL de orina y se analizaron mediante la prueba Cannabinoide (THC) Advanced Quality One Step. Los resultados se anotaron en una hoja de colección de datos, según hora de detección.

Resultados

Se enrolaron a 40 voluntarios sanos que cumplieron con los criterios de selección, todos fueron mayores de 18 años de edad y de ambos sexos (Tabla 1).

Tabla 1 - Datos de la frecuencia etaria de los voluntarios

Variable	Femenino (n = 26; 65%)			Masculino (n = 14; 35%)		
	Media	Mediana	(min-max)	Media	Mediana	(min-max)
Edad	32,31	33,00	18,00-50,00	38,50	37,50	20,00-56,00

En la tabla 2 se presenta la frecuencia en porcentaje de los casos que dieron falsos positivos con ketoprofeno a dosis única de 50 mg, cuyas muestras de orina se colectaron a tiempos preestablecidos. Se observaron falsos positivos a las 2 horas en más del 61 % y al 100 % a las 6 horas, en ambos sexos. No se observó falsos positivos a la hora en los voluntarios hombres, lo que se puede deber a la recolección de la muestra y a la diuresis de cada voluntario.

Tabla 2 - Distribución y frecuencia de falsos positivos con ketoprofeno a dosis única de 50 mg

Tiempo de muestreo (horas)	Femenino (n = 26)				Masculino (n = 14)				Total (n)
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
0	0	00,0	26	100,0	0	00,0	14	100	40
1	8	30,8	18	69,2	0	00,0	14	100	40
2	16	61,5	10	38,5	9	64,3	5	35,7	40
4	19	73,1	7	26,9	11	78,6	4	28,6	40
6	26	100,0	0	0,00	14	100,0	0	00,0	40
9	0	00,0	26	100,0	0	00,0	14	100,0	40
12	0	00,0	26	100,0	0	00,0	14	100,0	40

A la dosis de 100 mg de ketoprofeno administrado después de 7 días se observaron falsos positivos desde la segunda hora hasta las 6 horas, en ambos sexos. Fue negativo a partir de las 9 horas del estudio (Tabla 3).

Tabla 3 - Distribución y frecuencia de falsos positivos con ketoprofeno a dosis única de 100 mg

Tiempo de muestreo (horas)	Femenino (n = 26)				Masculino (n = 14)				Total (n)
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
0	0	00,0	26	100,0	0	00,0	14	100	40
1	8	30,8	18	69,2	4	28,6	10	71,4	40
2	21	80,8	5	19,2	9	64,3	5	35,7	40
4	26	100,0	0	00,0	12	85,7	2	14,3	40
6	26	100,0	0	00,0	14	100,0	0	00,0	40
9	0	00,0	26	100,0	0	00,0	14	100,0	40
12	0	00,0	26	100,0	0	00,00	14	100,0	40

Discusión

En la unidad de toxicología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes de Mérida, se utilizan las pruebas de inmunoensayo de la marca Advanced Quality para THC como un análisis rutinario, por su disponibilidad, accesibilidad, procesamiento rápido de un solo paso y por no requerir instrumentación, obteniéndose resultados preliminares de las drogas de abuso, las que deben ser confirmadas por métodos de mayor precisión.^(21,22)

Se ha evaluado la reactividad cruzada del ketoprofeno, por presentar un epítipo estructural similar al 11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH, para ello se diseñaron dos fases de estudio, y antes de cada fase se analizó a tiempo cero las muestras de orina de los voluntarios, dando negativo a la prueba de inmunoensayo para THC, lo que indica que los voluntarios del estudio no consumían marihuana. En un estudio anterior, *Connors* y otros⁽¹⁸⁾ demostraron que algunos fármacos utilizados en la práctica clínica tienen epítipos estructurales similares al 11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH, que pueden generar reactividad cruzada con el anticuerpo de la zona de reacción e inducir a falsos positivos, lo que da sustento a los resultados del presente estudio.

Al analizar los resultados de las muestras de orina de los voluntarios que tomaron ketoprofeno en las dos fases del estudio, se observó que desde la primera hasta la sexta hora hay reactividad cruzada de falsos positivos a 11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH, para ambos sexos. Estos resultados, se podrían relacionar con el tmáx del ketoprofeno, que teóricamente es de 0,5-2,0 horas,^(3,4) que son metabolizados durante todo este tiempo, de acuerdo a una cinética de primer orden (la velocidad metabólica aumenta al incrementarse la concentración del fármaco) y de acuerdo al fenotipo metabólico,⁽²³⁾ generándose los metabolitos que son detectados por la prueba de inmunoensayo.

A las 9 horas de las dos fases del estudio se observaron que las muestras de orina fueron negativas a la prueba de inmunoensayo para TCH. Estos resultados tienen relación directa con la vida media del ketoprofeno (2 horas), ya que a partir de las 4 vidas medias (8 horas) el 94 % del fármaco se elimina del organismo, en tal sentido, la concentración del fármaco es indetectable. El tiempo de negatividad a la prueba podría ser un indicador diferenciador entre un consumidor de marihuana y un paciente que consume ketoprofeno, lo cual debe tenerse en cuenta para la interpretación de los resultados.

En estudios previos se ha reportado que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos producen resultados falsos positivos en muestras de orina por el método de inmunoensayo, tal como se reporta en el estudio de *Saitman* y otros, quienes mencionan en una revisión sobre las pruebas de inmunoensayos de detección de drogas en orina, que estas pruebas son rápidas y económicas para determinar la presencia de drogas de abuso, existiendo reactividad cruzada con otros fármacos entre ellos los derivados del ácido 2-arilpropiónico (ibuprofeno y naproxeno) causando falsos positivos.⁽¹⁹⁾ Mientras que *Garro-Zamora* y *Zavaleta-Monestel*, reportan que los metabolitos y los fármacos inalterados (ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam y sulindaco) generan reacciones cruzadas con los cannabinoides.⁽²⁰⁾

El médico debe considerar métodos de mayor precisión que detectan y cuantifican el tipo de droga de abuso, para casos forenses y legales, ya que se ha demostrado que el valor máximo del 11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH en orina es de 1,8 ng/mL, realizado por cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC-MS).⁽²⁴⁾ Otro factor importante a considerar en los resultados falsos positivos o negativos, es la inducción-inhibición enzimática, interacción farmacocinética,⁽²⁵⁾ y el polimorfismo genético de los *CYP2C9* y *UGT1* en el metabolismo del ketoprofeno, ya que expresan fenotipos metabólicos extensivos, lentos o intermedios,⁽²⁶⁾ influyendo en su eliminación, por lo que amerita realizar estudios farmacogenómicos en la población de Mérida.

Las limitaciones del estudio están en el tamaño de la muestra (n = 40) que no es representativa de la población que asiste a la unidad de toxicología, la selección por conveniencia y no aleatoria. Otro sesgo que puede inducir a confusión, es no haber determinado los valores de creatinina, no haber comprobado si en algún momento de la vida de los voluntarios han sido consumidores de marihuana y con qué frecuencia toman antiinflamatorios no esteroideos, a pesar de haber realizado una prueba a tiempo cero. Sin perjuicio de lo anterior, el presente estudio formará parte de la evidencia científica sobre los falsos positivos e interferencias que pueden inducir al error a la detección de marihuana y en la realización de una adecuada interpretación de los resultados, basado en el tiempo del análisis y en la experticia del toxicólogo, para que siga siendo una prueba rutinaria en las unidades de toxicología de los Hospitales de Mérida-Venezuela.

Se concluye que el ketoprofeno induce reactividad cruzada de falsos positivos a la prueba Cannabinoide (THC) Advanced Quality One Step independiente de la dosis, y en caso de requerir una prueba para detección de THC, se debe conocer si previamente el sujeto ha consumido ketoprofeno, para realizar la prueba en un tiempo no menor a 9 horas de haber consumido el fármaco. A la vez, todas las pruebas de detección positivas para THC deben confirmarse mediante técnicas de mayor precisión.

Referencias bibliográficas

1. Pomilio AB, Vitale AA. Técnicas para determinación cuali/cuantitativa de drogas de abuso en fluidos biológicos. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2006 [acceso 22/06/2021];40:347-382. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v40n3/v40n3a10.pdf>
2. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3825, Ketoprofen. EE. UU.: PubChem; 2021. [acceso 22/06/2021] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen>
3. Magallanes L, Lorier M, Ibarra M, Guevara N, Vázquez M, Fagiolino P. Sex and Food Influence on Intestinal Absorption of Ketoprofen Gastroresistant Formulation. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(3):196-200. DOI: [10.1002/cpdd.208](https://doi.org/10.1002/cpdd.208)
4. Siepsiak-Połom M, Szatek E, Porażka J, Karbownik A, Grabowski T, Mziray M, *et al*. Ketoprofen and tramadol pharmacokinetics in patients with chronic pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(9):4044-4051. DOI: [10.26355/eurrev_201905_17835](https://doi.org/10.26355/eurrev_201905_17835)
5. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016;33(12):1357-92. DOI: [10.1039/c6np00074f](https://doi.org/10.1039/c6np00074f)
6. Goggin MM, Janis GC. Using measured cannabidiol and tetrahydrocannabinol metabolites in urine to differentiate marijuana use from consumption of commercial cannabidiol products. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(6):506-14. DOI: [10.1080/15563650.2020.1827148](https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1827148)
7. Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20171818. DOI: [10.1542/peds.2017-1818](https://doi.org/10.1542/peds.2017-1818)
8. Wang GS, Bourne DWA, Klawitter J, Sempio C, Chapman K, Knupp K, *et al*. Disposition of oral delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) in children receiving

- cannabis extracts for epilepsy. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(2):124-28. DOI: [10.1080/15563650.2019.1616093](https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1616093)
9. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of medical Cannabis. Adv Exp Med Biol. 2019;1162:151-65. DOI: [10.1007/978-3-030-21737-2_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8)
10. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. Handb Exp Pharmacol. 2005;(168):657-90. DOI: [10.1007/3-540-26573-2_23](https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_23)
11. Spindle TR, Cone EJ, Schlienz NJ, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, *et al.* Acute pharmacokinetic profile of smoked and vaporized Cannabis in human blood and oral fluid. J Anal Toxicol. 2019;43(4):233-58. DOI: [10.1093/jat/bky104](https://doi.org/10.1093/jat/bky104)
12. Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T, Kimura T, Yamamoto I. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes. Life Sci. 2007;80(15):1415-19. DOI: [10.1016/j.lfs.2006.12.032](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.12.032)
13. Patilea-Vrana GI, Anoshchenko O, Unadkat JD. Hepatic Enzymes Relevant to the Disposition of (-)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) and Its Psychoactive Metabolite, 11-OH-THC. Drug Metab Dispos. 2019;47(3):249-56. DOI: [10.1124/dmd.118.085548](https://doi.org/10.1124/dmd.118.085548)
14. Mazur A, Lichti CF, Prather PL, Zielinska AK, Bratton SM, Gallus-Zawada A, *et al.* Characterization of human hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in the metabolism of classic cannabinoids. Drug Metab Dispos 2009;37(7):1496-1504. DOI: [10.1124/dmd.109.026898](https://doi.org/10.1124/dmd.109.026898)
15. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet. 2003;42(4):327-360. DOI: [10.2165/00003088-200342040-00003](https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003)
16. McGilveray IJ. Pharmacokinetics of cannabinoids. Pain Res Manag. 2005 Autumn;10 Suppl A:15A-22A. DOI: [10.1155/2005/242516](https://doi.org/10.1155/2005/242516)
17. Kapur BM. False positive drugs of abuse immunoassays. Clin Biochem 2012;45(9):603-04. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2012.05.004](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.004)
18. Connors N, Kosnett MJ, Kulig K, Nelson LS, Stolbach AI. ACMT Position Statement: Interpretation of Urine for Tetrahydrocannabinol Metabolites. J Med Toxicol. 2020;16(2):240-42. DOI: [10.1007/s13181-019-00753-8](https://doi.org/10.1007/s13181-019-00753-8)
19. Saitman A, Park HD, Fitzgerald RL. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: a review. J Anal Toxicol. 2014;38(7):387-96. DOI: [10.1093/jat/bku075](https://doi.org/10.1093/jat/bku075)
20. Garro-Zamora LD, Zavaleta-Monestel E. 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(2):34-44. [acceso 23/06/2021]. Disponible en:

<http://omextad.salud.gob.mx/contenidos/investigaciones/Falsospositivos.pdf>

21. Quiroga PN, Mirson DJE, Ridolfi AS, Fuentes S, De Cristóforo M, Navoni J, et al. Metabolitos del efavirenz como probable causa de falsos-positivos en test inmunológico para benzodiazepinas en orina. Acta Toxicol Argent 2007;15(2): 44-50.

[acceso 23/06/2021]. Disponible en:

<http://www.scielo.org.ar/pdf/ata/v15n2/v15n2a03.pdf>

22. Krasowski MD, Pizon AF, Siam MG, 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 Emerg Med. 2009;9:5. DOI: [10.1186/1471-227X-9-5](https://doi.org/10.1186/1471-227X-9-5)

23. Le J. Metabolismo de los fármacos. Manual MSD. USA: Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ; 2020. [acceso: 24/06/2021]. Disponible en:

<https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/metabolismo-de-los-f%C3%A1rmacos>

24. Pacifici R, Pichini S, Pellegrini M, Tittarelli R, Pantano F, Mannocchi G, et al. Determination of cannabinoids in oral fluid and urine of "light cannabis" consumers: a pilot study. Clin Chem Lab Med 2019;57(2):238-43. DOI:

[10.1515/cclm-2018-0566](https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0566)

25. Saravia M, Losno R, Valderrama-Wong M, Muñoz AM, Bendejú M, García J, et al. Interacciones farmacocinéticas de la azitromicina e implicación clínica.

Revista Cubana de Medicina Militar. 2021 [acceso 26/10/2021];50(3):e02101284.

Disponible en: <http://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/issue/view/25>

26. Alvarado AT, Muñoz AM, Loja B, Miyasato M, García JA, Cerro RA, et al.

Estudio de las variantes alélicas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 en muestras de población mestiza peruana. Biomédica. 2019;39(3):601-10. DOI: [10.7705/biomedica.4636](https://doi.org/10.7705/biomedica.4636)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Rosmery Bonalde Aguilera, Alexis Morales Ortiz, Nelson Vicuña-Fernández, Solymar Colmenares Ramírez, María Saravia Bartra, Ricardo Losno García, Ana María Muñoz Jáuregui, Angel Tito Alvarado Yarasca.

Curación de datos: Alexis Morales Ortiz.

Análisis formal: Milton Valderrama-Wong.

Adquisición de fondos: Rosmery Bonalde Aguilera.

Investigación: Rosmery Bonalde Aguilera, Alexis Morales Ortiz, Nelson Vicuña-Fernández, Solymar Colmenares Ramírez, María Saravia Bartra, Milton Valderrama-Wong, Ana María Muñoz Jáuregui, Angel Tito Alvarado Yarasca.

Metodología: Alexis Morales Ortiz, Ana María Muñoz Jáuregui, Angel Tito Alvarado Yarasca.

Administración de proyecto: María Saravia Bartra.

Recursos: Rosmery Bonalde Aguilera.

Supervisión: Ricardo Losno García.

Validación: Ricardo Losno García.

Redacción - borrador original: Rosmery Bonalde Aguilera, Nelson Vicuña-Fernández, Solymar Colmenares Ramírez, Milton Valderrama-Wong, Ana María Muñoz Jáuregui.

Redacción - revisión y edición: Angel Tito Alvarado Yarasca.