

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

Luis David Garro-Zamora^I, Esteban Zavaleta-Monestel^{II}

Resumen:

Las pruebas de detección de drogas de abuso en orina (*Urine Drug Screen*, UDS) 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 a consumo de medicamentos de prescripción, venta libre y productos alimenticios. Desafortunadamente, estos incidentes comprometen la confiabilidad de las personas a las que se les realiza la prueba y del profesional que la aplica, lo cual podría desencadenar consecuencias en el ámbito laboral o personal, e inclusive con respecto al tratamiento médico del control de algunas adicciones. Por ello, es de vital importancia analizar y recopilar los fármacos comúnmente relacionados a falsos positivos en pruebas UDS y de igual manera algunos datos que se conocen al respecto. Esta revisión está dirigida a profesionales en salud relacionados con estas pruebas: médicos, microbiólogos y farmacéuticos, con el fin de tomar en cuenta cuáles medicamentos pueden potencialmente causar un falso positivo. En resumen, la información analizada coincide en la importancia de reconocer los inmunoensayos en orina como pruebas no confirmatorias de detección de drogas. Metodología: Análisis sistemático en las bases de datos Pubmed, Access Pharmacy, Proquest y EBSCO. Se compilaron artículos con las palabras claves *False Positives Drugs Urine*, *Opioids*, *cannabinoids*, *amphetamines*, *LSD*, tomando en cuenta publicaciones del año 2000 a la actualidad.

Palabras clave: Drogas de abuso, falsos positivos, pruebas de orina, dopaje.

Abstract:

Urine drug screens (UDS) for drug abuse are quick, inexpensive, easily applied and highly sensitive methods that are routinely performed in several healthcare centers, high performance sports, labor organizations and other institutions as a way for controlling addiction. However, over time, false positives have been reported associated mainly with the use of prescription drugs, over the counter drugs (OTC's) and even food products. This unfortunately has compromised the reliability of the people who have been tested, and the staff who performed the test; as well as compromising the progress of medical treatment in addiction control. Therefore, it is highly important to review and collect all available information regarding the drugs commonly associated to false positive results in urine drug screens (UDS). This review is aimed to the health professionals whose daily work is related to these tests: physicians, microbiologists and pharmacists; in order to provide current data and show which medications can potentially cause a false positive. The collected information agrees in recognizing the importance of urine immunoassays as non-confirmatory drug screening tests. Methods: Systematic analysis in data bases such as Pubmed, Access Pharmacy, Proquest, EBSCO. The articles were selected according to the following key words: "False positives drugs urine", "opioids", "cannabinoids", "amphetamines", "LSD", taking into account publications from the year 2000 to the present.

Key words: Drug of abuse, false positive, urine tests, doping.

Artículo recibido el 21/02/2015 / Aceptado para su publicación el 25/05/2015.

I. Departamento de Farmacia, Hospital Clínica Bíblica.

II. Jefatura de Farmacia, Hospital Clínica Bíblica.

Correspondencia: jldavidgz@gmail.com

Antecedentes

Las pruebas UDS, también conocidas como inmunoensayos para la detección de drogas de abuso en orina (*Urine Drug Screen*, UDS), representan una controversia entre los profesionales de salud tratantes, principalmente debido a que no se ha evaluado la magnitud e importancia de este problema ⁽¹⁻⁴⁾. Una calificación del poder de la evidencia relacionada con el tema lo catalogó en categoría C, por tratarse en su mayoría de pequeños estudios controlados y reportes de caso ⁽²⁾.

Específicamente, se vuelve un tema de gran importancia en panoramas relacionados con individuos que requieren un control estricto en programas de deshabituación de drogas de abuso, o como requisitos de algún empleo. También, puede afectar la confianza de los pacientes hacia los profesionales de salud que prescribieron el medicamento que arrojó un falso positivo ^(1, 2, 4).

Los falsos negativos constituyen en sí un énfasis muy interesante que no se tomó en cuenta para la presente revisión por aspectos de extensión, sin embargo presentan una oportunidad de investigación futura.

Diversas causas relacionadas con falsos positivos han sido publicadas en la literatura científica o reportados de manera anecdótica. Las causas más comunes pueden agruparse en cuatro categorías ⁽⁵⁾:

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.

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 ^(3, 4).

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), lo cual es el “*gold standard*” para este nivel de análisis ^(3, 4).

Los límites de detección, establecidos por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS), reducen la posibilidad de obtener falsos positivos. Ejemplo de ello fue en 1998, cuando se aumentó el corte de detección de opioides de 300 a 3 000 ng/ml, para evitar falsos positivos por la ingesta de semilla de amapola. No obstante, este tipo de decisiones pueden causar falsos negativos, de ahí que muchos laboratorios siguen manejando cortes más estrictos ^(1, 3).

El GC-MS es un método de alta sensibilidad, aunque también ha reportado problemas o errores en detección de drogas de abuso. Se conocen casos relacionados a la detección del *d*-isómero y *l*-isómero de anfetaminas (relacionados al uso de selegilina, un inhibidor de la monoamino oxidasa) que no pueden identificarse por medio de inmunoensayo o GC-MS ^(1, 3, 5).

Varios medicamentos de prescripción, así como OTC, han reportado falsos positivos en inmunoensayos (ver tabla 1). 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 ⁽⁵⁾.

Tabla 1. Medicamentos relacionados con falsos positivos en pruebas de laboratorio de detección de drogas de abuso ⁽¹⁻⁸⁾

Droga	Medicamentos que causan falsos positivos	
Anfetaminas/metanfetaminas	Amantadina Benzfetamina Bromfeniramina Bupropion Clorpromazina Desimipramina Desoxiefedrina Dextroanfetamina Efedrina Felinefrina Fluoxetina Isomepteno Isoxsuprina Labetalol Fentermina	Fenilefrina Fenilpropanolamina Metilfenidato Prometazina Propilhexedrina (inhalador nasal) Pseudoefedrina Ranitidina Seleginina Tioridazina Trazodona Trimetobenzamida Trimipramina Vicks inhaler®
Barbitúricos	Ibuprofeno Naproxeno	
Benzodiazepinas	Oxaprozín Sertralina	Efavirenz
Cannabinoides	Dronabinol Efavirenz Ibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno	Pantoprazol Piroxicam Prometazina Sulindaco Tolmetina
Cocaína	Amoxicilina Agua tónica (agua quinada)	Té de hoja de coca
Metadona	Clorpromazina Clomipramina Difenhidramina Doxilamina	Ibuprofeno Quetiapina Tioridazina Verapamilo
Opiáceos (morfina, codeína)	Dextrometorfanó Difenhidramina Fluoroquinolonas (levofloxacina, Ofloxacina)	Hojas de amapola Rifampicina Quinina
Fenciclidina	Dextroanfetamina Dextrometorfanó Difenhidramina Doxilamina Ibuprofeno Imipramina Ketamina	Lamotrigina Meperidina Sertralina Tioridazina Tramadol Venlafaxina
LSD	Amitriptilina Diltiazem Diciclomina Ergotamina Haloperidol	Prometazina Sertralina Sumatriptán

Anfetaminas y metanfetaminas

Las anfetaminas y metanfetaminas se presentan como dos enantiómeros designados como *d* o *l*. El *d*-isómero posee mayor actividad estimulante sobre el sistema nervioso central (SNC) que el *l*-isómero, por tanto, se relaciona con su utilización como droga de abuso. La acción del *l*-isómero es más específico en actividad

vasoconstrictora periférica, por ello está disponible en el inhalador encontrado en la clasificación OTC como Vicks Vapoinhaler® (no registrado en Costa Rica); sin embargo, no está exento de presentar falso positivo (especialmente con sobredosis) incluso en pruebas de laboratorio realizadas utilizando un GC-

MS, por ello se recomienda utilizar pruebas específicas enantioméricas ^(3,5,6,7).

En moléculas como la efedrina, pseudoefedrina, clorpromazina y prometazina, los falsos positivos son esperables debido a la similitud estructural con las anfetaminas, por lo tanto, los autores recomiendan realizar la prueba confirmatoria de GC-MS ^(1,6).

Ahora bien, reacciones cruzadas fueron reportadas con moléculas no similares como la ranitidina. La ranitidina (un antagonista de H₂) es un medicamento comúnmente prescrito y se encuentra en presentaciones de 150-300 mg, dosificaciones que han sido relacionadas a falsos positivos ⁽¹⁾; un estudio realizado en 23 pacientes reveló que es necesaria una concentración en orina mayor a 91 mg/l para obtener un falso positivo para metanfetaminas ^(1,8,12).

Existe un reporte de caso de falso positivo de anfetaminas por el uso de selegilina, atribuido al *l*-isómero. Los autores recomendaron identificar las concentraciones de isómeros (en caso de existir un falso positivo por orina) para descartar el consumo de anfetaminas, ya que en la prueba confirmatoria de GC-MS se pueden obtener concentraciones mayores a 500 µg/ml de este fármaco ^(1,3,6,12).

Casos de drogas antidepresivas como atomoxetina (asociado a sobredosis) y bupropión (por uso crónico) han tenido reportes de falsos positivos de anfetaminas, ambos descartados por GC-MS, sin embargo, se recomienda precaución con su uso ⁽¹⁰⁾. Otro reporte reveló tres pacientes con falsos positivos por anfetaminas, asociados al uso del antihipertensivo labetalol. Estos resultados no fueron confirmados por GC-MS, por lo cual se clasificó como reactividad cruzada del metabolito 3-amino-fenilbutano-labetalol con los inmunoensayos realizados ⁽⁶⁾.

Por su fácil acceso, los medicamentos antigripales representan un riesgo creciente de aparición de falsos positivos por anfetaminas. Lo anterior se debe a la presencia de moléculas como bromfeniramina, clorfeniramina, efedrina, guaifenesina, fenilefrina, feniramina en sus formulaciones, que pueden presentar reactividad cruzada con los kits comerciales de detección de drogas ^(1,5,11).

La metformina (un agente antidiabético oral) ha reportado también falso positivo por anfetaminas. Esto sucedió con un paciente al que se le realizó una prueba de orina para renovación de licencia; este puso un recurso de apelación judicial ya que el único fármaco que consumía

regularmente era metformina; las pruebas confirmatorias de GC-MS fueron negativas ⁽¹³⁾.

Finalmente, se debe recalcar el cuidado con el consumo de suplementos alimenticios, ya que ocasionalmente no reportan componentes que causan falsos positivos (especialmente por anfetaminas y derivados) ⁽¹⁵⁾. La advertencia es asociada principalmente a la dimetilamina (DMAA), también conocida como metilhexamina o extracto de geranio. Este producto, utilizado para perder peso, ha sido prohibido en países como Australia y recientemente en EE. UU. por la FDA (Food and Drug Administration) ^(14,15).

Cannabinoides

La marihuana es una de las drogas ilícitas de mayor consumo a nivel global. La mayoría de inmunoensayos disponibles detectan la presencia del metabolito urinario del Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), conocido como 11-nor- Δ^9 -tetrahidrocannabinol-9-ácido carboxílico ^(1,3,4,6). Falsos positivos de marihuana son asociados a uso de medicamentos como el Marinol®, secundario a inhalación pasiva de humo de marihuana, uso de inhibidores de bomba de protones y la ingestión de productos derivados de cáñamo (*Cannabis sativa*) ^(6,12).

El principio activo del Marinol® es un análogo sintético del THC llamado dronabinol, utilizado en algunos países para el tratamiento de náusea y vómito asociados a quimioterapia, estimulación del apetito en pacientes con sida y manejo del glaucoma. Este medicamento es metabolizado en el hígado a THC y en inmunoensayos UDS puede causar falsos positivos ^(1,6).

El fármaco antirretroviral efavirenz interfiere en los inmunoensayos por su metabolito efavirenz 8-glucurónido, el cual requiere de confirmación por GC-MS ⁽⁵⁾. Se han reportado falsos positivos asociados al uso de inhibidores de bomba de protones (Pantoprazol) ⁽⁵⁾. También, niveles detectables de cannabinoides han sido asociados con la ingesta previa de alimentos que contienen cáñamo, sin embargo, estos niveles no fueron confirmados por GC-MS, por lo cual son descartables ^(1,3,4).

Se ha propuesto a la tetrahidrocannabinol (un compuesto natural de todos los productos de cannabis) como indicador exclusivo de consumo de marihuana, ya que no se metaboliza a partir de cannabinoides; por tanto, su presencia puede indicar el consumo de marihuana, sin la excusa del uso de un producto medicinal ^(1,6).

Tabla 2. Falsos positivos en inmunoensayos con anfetaminas

Reacción cruzada de drogas	Plataforma de inmunoensayo (más corte de detección o <i>cutoff</i>)	Nombre del inmunoensayo	Niveles donde se presentó el falso positivo	Nivel de evidencia
Bupropión	Siemens Dimension®	SYVA EMIT II Plus®	Ocurrió	Revisión retrospectiva
Clorpromazina	Roche Hitachi 911® (1.0 µg/ml <i>cutoff</i>)	SYVA EMIT-MAM®	Ocurrió	Revisión retrospectiva
DMAA	Roche Modular P® (300 ng/ml <i>cutoff</i>)	Roche Kinetic interaction of microparticles in a solution (KIMS®)	7.5 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU
		SYVA EMIT II Plus®	3.1 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU
		Roche Kinetic interaction of microparticles in a solution (KIMS®) and SYVA EMIT II®	6.9 µg/ml	Dosis terapéutica
Labetalol	No mencionado	No mencionado	No reportado	Reporte de caso
Metformina	-	Biosite Triage®	No reportado	Reporte de caso
Ofloxacina	TdxFlx® (300ng/ml)	AM/MA II®	No reportado	Dosis terapéutica
Prometazina	Roche Hitachi 911® (1.0µg/ml <i>cutoff</i>)	SYVA EMIT-MAM®	No reportado	Revisión retrospectiva
Trazodona	Olympus UA 400®	SYVA Ecstasy EMIT II®	3 µg/ml (<i>m- CPP</i>)	Rechazar según estándares de DFU*
	Roche Cobas c501®, <i>cutoff</i> 300µg/l	Anfetaminas II®	6.7 µg/ml (<i>m- CPP</i>)	Matriz nativa

Nota: DFU (*Drug-free urine* ‘orina libre de droga’)

Nota: Tomado y modificado de: Saitman A, Park H, Fitzgerald R. False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. *J Anal Toxicol.* 2014. 38:387-396

Tabla 3. Falsos positivos en inmunoensayos con cannabinoides

Reacción cruzada de drogas	Plataforma de inmunoensayo (con corte de detección [<i>cutoff</i>])	Fabricante del inmunoensayo	Niveles donde el falso positivo se presentó	Nivel de evidencia
Efavirenz	Cedia® Dau Multi-Level THC, Triage® TOX Drug Screen and Cannabinoids (THCA/CTHC) Direct ELISA Kit, corte 50 µg/l	Microgenics, BioSite y Immunalysis	No reportado	Reporte de caso
	Rapid response drug-of-abuse tests strips, <i>cutoff</i> 50 ng/ml	BTNX		
Ibuprofeno	EMIT® d.a.u., <i>cutoff</i> 20 µg/l	Syva	No reportado	Reporte de caso
Naproxeno	EMIT® d.a.u., <i>cutoff</i> 20 µg/l	Syva	No reportado	Reporte de caso
Ácido Niflúmico	Kinetic interaction of microparticles in a solution (KIMS®), <i>cutoff</i> 50 ng/ml	Roche	2.5 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU

Nota: DFU (*Drug-free urine* ‘orina libre de droga’)

Nota: Tomado y modificado de: Saitman A, Park H, Fitzgerald R. False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. *J Anal Toxicol.* 2014. 38:387-396

Opiáceos

Se pueden obtener falsos positivos por morfina y codeína debido al consumo de alimentos que contienen hojas de amapola, y por la presencia de hidrocodona o hidromorfona que no puedan ser distinguidos como metabolitos secundarios de codeína y morfina, respectivamente. Ante esto, las autoridades estadounidenses recomiendan realizar pruebas para cada fármaco ^(5,6,16).

El uso de quinolonas ha sido asociado a falsos positivos por opiáceos ⁽¹⁷⁾. En un estudio, se evaluaron las presentaciones disponibles en el mercado de este antimicrobiano, en seis pacientes; se utilizó morfina a diferentes concentraciones como control para determinar a cuál concentración mínima de opioides daba como positivo la quinolona. Se administró una dosis única de levofloxacina u ofloxacina y se recolectaron muestras de orinas durante las próximas 48 horas. Se obtuvo que al menos uno de los ensayos, a diferentes concentraciones de los seis pacientes, resultaba positivo a morfina ⁽¹⁾. Se necesitaron concentraciones de 200 mg/l de ofloxacina en orina para exceder el límite de detección de morfina (300 µg/l). Estos resultados no se reprodujeron con ciprofloxacina o norfloxacina. Otro antimicrobiano

asociado es la rifampicina; con esta se han reportado tres casos de falso positivo por opiáceos, los cuales se descartaron con la prueba GC-MS ⁽⁴⁾.

Metadona

La difenhidramina y doxilamina son medicamentos altamente utilizados para tratar el insomnio leve. A dosis diarias de 100-200 mg de difenhidramina, se obtuvieron falsos positivos en tre pacientes en UDS (concentraciones de 10 mg/l). También, un caso de intoxicación por doxilamina resultó en falsos positivos de UDS de opioides (800 mg/l de orina) y metadona (50 mg/l en prueba de orina); asimismo, un caso de quetiapina fue reportado en tres pacientes que lo utilizaban como monoterapia ⁽¹⁾

Benzodiazepinas

Este grupo de fármacos son comúnmente estudiados en UDS. Controversialmente, los inmunoensayos con benzodiazepinas tienden también a arrojar falsos negativos ⁽⁶⁾. Un estudio reportó falsos positivos por benzodiazepinas en tres adolescentes que consumían sertralina; dicho análisis asoció dosis superiores de 150 mg a estos resultados ⁽¹⁾.

Tabla 4. Falsos positivos en inmunoensayos con opiáceos y metadona

Reacción cruzada de drogas	Plataforma de inmunoensayo (+ <i>cutoff</i>)	Fabricante del inmunoensayo	Niveles donde se presentó el falso positivo.	Nivel de evidencia
Aminosulpirida y sulpirida	CEDIA buprenor assay®, <i>cutoff</i> 5 ng/ml	Thermo Fisher Scientific	130 mg/l para aminosulpirida y 250 mg/l para sulpirida	Rechazar según estándares de DFU
Codeína, dihidrocodeína, morfina, metadona y morfina-3-glucurónido	CEDIA buprenor assay®, <i>cutoff</i> 5 ng/ml	Microgenics	30 mg/l (codeína), 60 mg/l (dihidrocodeína), 120 mg/l (morfina), 320 mg/l (metadona) y 520 mg/l (morfina-3-glucuronido)	Rechazar según estándares de DFU
Creatinina	EMIT® d.a.u. methadone, <i>cutoff</i> 300 ng/ml	Syva	No reportado	Reporte de caso
Dihidrocodeína	CEDIA buprenor assay®, <i>cutoff</i> 5 ng/ml	Microgenics	No reportado	Reporte de caso
Difenhidramina	Lateral-flow immunoassay for methadone, <i>cutoff</i> 300 ng/ml	One Step Multi-Drug Screen (ACON Laboratories)	100 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU
	EMIT II® propoxyphene, <i>cutoff</i> 300 ng/ml	Syva	200 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU
Levofloxacina, Ofloxacina	AxSYM fluorescence polarization immunoassay morphine, <i>cutoff</i> 300 ng/ml	Abbott	1 700 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU

Levofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, enoxacin	CEDIA morphine®, <i>cutoff</i> 300ng/ml	Microgenics	60-1 700 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU
Levofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, enoxacin, gatifloxacin	EMIT II® morphine, <i>cutoff</i> 300 ng/ml	Syva	140-600 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU
Levofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin	Abuscreen OnLine morphine, <i>cutoff</i> 300 ng/ml	Roche	200-1 700 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU
Morfina	CEDIA buprenorphine assay®, <i>cutoff</i> 10 ng/ml	Microgenics	No reportado	Reporte de caso
Naloxona	CEDIA opiate®, <i>cutoff</i> 300 ng/ml	Microgenics	6 100 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU
Ofloxacin	Fluorescence immunoassay for opiates	Triage TM and Multi-5M	No reportado	Reporte de caso
	EMIT II® opiates, <i>cutoff</i> 300 µg/l	Syva	200 mg/l	
Pentazocina	Cedia heroin metabolite (6-AM) assay <i>cutoff</i> 10ng/ml	Microgenics	No reportado	Reporte de caso
Drogas Psicotrópicas	Kinetic interaction of microparticles in a solution	Roche Integra 800	8 mg/l ciamemazina, 57 mg/l alimemazina, 5 mg/l levomepromazina, 20 mg/l clorpromazina, 100 mg/l clomipramina y 100 mg/l tiordazina	Rechazar según estándares de DFU
	(KIMS®) methadone, <i>cutoff</i> 300 ng/ml			
Quetiapina	Kinetic interaction of microparticles in solution (KIMS®) methadone <i>cutoff</i> 300 ng/ml	Roche COBAS Integra Methadone II test kit	No reportado	Reporte de caso
Rifampicina	KIMS® opiates (kinetic interaction of microparticles in solution)	Cobas Integra	156-5 000 µg/l	Rechazar según estándares de DFU
Tapentadol	DRI methadone enzyme immunoassay <i>cutoff</i> 130 ng/ml	Microgenics	6 500 ng/ml	Rechazar según estándares de DFU
Tramadol	CEDIA buprenorphine assay® <i>cutoff</i> of 5 ng/ml	Microgenics	100 mg/l	Solución estándar de tramadol
	Lateral-flow immunochrom buprenorphine assay, <i>cutoff</i> 5 ng/ml			
	Lateral-flow immunochromatographic, buprenorphine assay, <i>cutoff</i> 5 ng/ml	Rapid One Buprenorphine Test Cards (Am. Bio Medica)	50 mg/l	Solución estándar de tramadol
		QuikStrip OneStep Buprenorphine Test strips (CLIAwaived)		Reporte de caso
			No reportado	
Verapamilo	Methadone, <i>cutoff</i> 300 ng/ml	Diagnostic Regents, Inc. (DRI)	20 mg/l	Rechazar según estandares de DFU

Nota: DFU (*Drug-free urine* ‘orina libre de droga’)

Nota: Tomado y modificado de: Saitman A, Park H, Fitzgerald R. False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. *J Anal Toxicol.* 2014. 38:387-396

Caso interesante es el de efavirenz, el cual ha mostrado reactividad cruzada con algunos tipos de kits. Los autores realizaron un estudio ciego en el que la mitad de los pacientes (n = 50) estaban dosificados terapéuticamente con efavirenz y la otra mitad (n = 50) no. Al utilizar el kit Biosite Triage, 46 de los 50 pacientes prescritos con efavirenz resultaron positivos, mientras que 47 de los 50 pacientes que no utilizaban el fármaco resultaron negativos. Los resultados positivos fueron reevaluados con GC-MS y arrojaron, en ambos grupos, resultados negativos, por lo cual, los autores concluyeron que los resultados positivos estaban asociados a una reactividad cruzada con el metabolito 8-OH-efavirenz ⁽⁴⁾.

Fenciclidina (PCP)

Los autores recomiendan utilizar técnicas de GC-MS para distinguir entre el dextrometorfano y la fenciclidina, ya que se ha reportado un falso positivo a concentraciones en orina de 5 000 µg/l, así como un caso de ingesta previa de 500 mg de dextrometorfano que resultó positivo en una prueba de orina, cuyo análisis

se realizó mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) ⁽¹⁸⁾. También, el ibuprofeno ha reportado casos de falso positivo en población pediátrica ⁽¹⁾.

En relación con la lamotrigina, se han reportado dos casos asociados con falsos positivos por fenciclidina ⁽¹⁹⁾. Además, en la literatura se reportan seis casos de falsos positivos asociados al uso de venlafaxina y dextrometorfano, un caso relacionado con cloroquina y otro *post mortem* asociado a sobredosis de tramadol ^(3, 6,8).

Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)

Diversos UDS han demostrado reacciones cruzadas con fármacos y uno de los más frecuentes en este tipo de reacciones es el ambroxol ⁽²⁰⁾. Este mucolítico, de gran volumen de prescripción, causó falsos positivos en doce pacientes. Otros fármacos relacionados son la sertralina, el bupropión y el fentanilo (a concentraciones mayores de 40 µg/l) ⁽²¹⁾.

Tabla 5. Falsos positivos en inmunoensayos con benzodiazepinas

Reacción cruzada de fármaco	Plataforma de inmunoensayo (+ corte de detección)	Fabricante del inmunoensayo	Niveles donde se presentó el falso positivo	Nivel de evidencia
Efavirenz	--	Biosite Triage 8	No reportado	Revisión retrospectiva
Sertralina	Abbot Architect and Abbot Aeroset	No mencionado	No reportado	Revisión retrospectiva

Nota: DFU (*Drug-free urine* 'orina libre de droga')

Nota: Tomado y modificado de: Saitman A, Park H, Fitzgerald R. False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. *J Anal Toxicol.* 2014. 38:387-396

Tabla 6. Falsos positivos en inmunoensayos con drogas misceláneas (PCP, LSD y barbitúricos)

Medicamento	Plataforma de inmunoensayo (más corte o <i>cutoff</i>)	Fabricante del inmunoensayo	Niveles donde se presentó el falso positivo	Nivel de evidencia
Reacciones cruzadas de para PCP				
Lamotrigina	--	Bio-Rad Tox/See®	7.6 µg/ml (sérico)	Reporte de caso
MDPV	Beckman Coulter DxC 800®, <i>cutoff</i> 25 ng/ml	Synchron®	3.1 µg/ml	Rechazar según estándares de DFU

sigue...

Tramadol	No definido	Syva EMIT II Plus®	5.4 µg/ml	Reporte de caso
	Siemens ADVIA 1800®	DRI PCP	500 µg/ml a corte más bajo 25 ng/ml	Rechazar según estándares de DFU
	No definido	Microgenics®, <i>cutoff</i> 25 ng/ml		
		Syva EMIT II®	No reportado	Reporte de caso
	Siemens Dimension®	Syva EMIT II®	No reportado	Revisión retrospectiva
Venlafaxina	--	Syva RapidTest d.a.u.®, <i>cutoff</i> 25 ng/ml	200µg/ml	Rechazar según estándares de DFU
		FPIA for PCP		
		Instant-view		Reporte de caso
	Abbot AxSYM®	Multi- Drug Screen®	Ocurrió corte en 25ng/ml	
	--		No reportado	Reporte de caso
Reacciones cruzadas para LSD				
Ambroxol	CEDIA DAU LSD assay cutoff 0.5 ng/ml	Hitachi 917-analyzer	3 mg/l	Rechazar según estándares de DFU
Amitriptilina, benzfetamina, bupropion, buspirona, cefradina, clorpromazina, desipramina, diltiazem, doxepin, fentanil, fluoxetina, haloperidol, imipramina, labetalol, metoclopramida, proclorperazina, risperidona, sertralina, tiordiazina, trazodona y verapamilo	Emit II LSD® assay from Behring diagnostics <i>cutoff</i> 0.5 ng/ml	Syva-30R automated assay	Variable (0.1 ≤ 1 000 mg/l)	Rechazar según estándares de DFU
Ergonovina, lisergol, maleato de bromfeniramina, imipramina HCL y metilfenidato HCL	EMIT II LSD® <i>cutoff</i> 500 pg/ml	Dade Behring	4 000 ng/ml (ergonovina), 25 000 ng/ml (lisergol y maleato de bromfeniramina), 50 000 ng/ml (imipramina HCL) y 50 000 ng/ml (metilfenidato HCL)	Rechazar según estándares de DFU
Fentanilo	CEDIA LSD® assay and Emit II LSD® assay	Microgenics and SYVA	40 µg/l	Rechazar según estándares de DFU
Sertralina	CEDIA®	Microgenics	1.5 µg/l	Rechazar según estándares de DFU
Reacciones cruzadas para barbitúricos				
Ibuprofeno	FPIA (<i>cutoff</i> 500 µg/l)	Abbott TDx	No reportado	Reporte de caso
Naproxeno	FPIA (<i>cutoff</i> 500 µg/l)	Abbott TDx	No reportado	Reporte de caso

Nota: DFU (*Drug-free urine* 'orina libre de droga')

Nota: Tomado y modificado de: Saitman A, Park H, Fitzgerald R. False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. J Anal Toxicol. 2014. 38:387-396

Cocaína

Actualmente, no existen medicamentos de prescripción que contengan cocaína. Sin embargo, falsos positivos asociados a la presencia del metabolito de la cocaína, conocido como benzoilecgonina, han sido reportados por la exposición de cocaína a nariz y oído, así como a la ingesta de té de coca⁽⁵⁾.

Derivados de ácido propiónico

Rollings *et al.* estudiaron el uso agudo y crónico de ibuprofeno, naproxeno y fenoprofeno en busca de falsos positivos de cannabinoides, barbitúricos y benzodiazepinas en las muestras de orina de 120 voluntarios. El estudio concluyó que el riesgo de falsos positivos asociados a estos medicamentos es bajo, sin embargo, existen casos asociados a cannabinoides y barbitúricos por lo cual se sugiere precaución en el uso. Asimismo, los investigadores no lograron establecer una relación entre estos resultados y las concentraciones de los fármacos en orina, ni asociación con la estructura del medicamento. Se teorizó, por tanto, una interferencia “reacción-enzima” que causa una afectación en la lectura de absorbancia. Como conclusión, opinaron que, con el uso de ibuprofeno (agudo y crónico) y naproxeno, a pesar de no estar regularmente asociado a falsos positivos, debe siempre realizarse una prueba de confirmación por GC-MS⁽¹⁾.

Conclusión

Los inmunoensayos UDS son el método más empleado para obtener resultados de uso de drogas de abuso. En esta revisión se analizaron los fármacos más comúnmente asociados a falsos positivos en estas pruebas así como las principales causas, tales como presencia de metabolitos activos, reactividad cruzada y semejanza estructural.

Se asocian a falsos positivos una gran variedad de medicamentos altamente utilizados como antiinflamatorios, moduladores del ánimo, antihistamínicos y antibióticos. Por lo tanto, es de gran importancia considerar el uso de medicamentos previo a este tipo de pruebas y valorar la recomendación de pruebas confirmatorias (GC-MS) para descartar falsos positivos; lo anterior con el fin de evitar cualquier inconveniente a los pacientes y, asimismo, al personal de salud tratante.

Referencias

1. Brahm, NC., Yeager, LL., Fox, MD., Farmer, KC., Palmer, TA. (2010). Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens. *Am J Health-Syst Pharm*, 67(16), 1344-1350.
2. Williams, K. (2007). What drugs are likely to interfere with urine drug screens? Obtenida el 1/12/2014, de <http://dig.pharm.uic.edu/faq/2011/Feb/faq1.aspx>
3. Vincent, E., Zebelman, A., Goodwin, C. (2006). What common substances can cause false positives on urine screens for drugs of abuse? *J Fam Practice*, 55(10), 893-897.
4. Saitman, A., Park, H., Fitzgerald, R. (2014). False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. *J Anal Toxicol*. 38, 387-396.
5. Center for Substance Abuse Treatment. (2012). Addiction Counseling Competencies: The Knowledge, Skills, and Attitudes of Professional Practice. Technical Assistance Publication (TAP) Series 32 (HHS Publication No. (SMA) 12-4668. Rockville, MD: Clinical Drug Testing in Primary Care.
6. Kwong, T. (2008). Clinical False-Positive Drug Test Results. De: *Handbook of Drug Monitoring Methods: Therapeutics and Drugs of Abuse*. Springer. Pp 395-406.
7. Smith, M., Nicols, D., Underwood, P., Fuller, Z., Moser, M., Flegel, R., Gorelick, D., Newmeyer, M., Concheiro, M., Huestis, M. (2014). Methamphetamine and Amphetamine Isomer Concentrations in Human Urine Following Controlled Vicks VapoInhaler Administration. *J Anal Toxicol*, 38, 524-527.
8. Liu, L., Wheeler, S., Rymer, J., Lower, D., Zona, J., Peck-Palmer, O., Tamama, K. Ranitidine interference with standard amphetamine immunoassay. *Clinica Chimica Acta*, 2015. 438: 307-308.
9. Buening, NR. (2013). Lab/Drug Interactions and Drugs of Abuse. En: Attridge RL, Miller ML, Moote R, Ryan L. eds. *Internal Medicine: A Guide to Clinical Therapeutics*. New York, NY, McGraw-Hill; Obtenida el 02/02/2015 de <http://accesspharmacy.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=565&Sectionid=42003771>.
10. Fenderson, J., Stratton, A., Domingo, J., Matthews, G., Tan, C. (2013, Enero 30) Amphetamine Positive Urine Toxicology Screen Secondary to Atomoxetine. *Case Reports in Psychiatry*. 2013. Consultada el 12/01/2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570929/>
11. Weintraub, D., Linder, M. (2000). Amphetamine positive toxicology screen secondary to bupropion. *Depression & Anxiety*, 12(1), 53-54.
12. Depriest, A., Knight, J., Doering, P., Black, D. (2013). Pseudoephedrine and False-Positive Immunoassay Urine Drug Tests for Amphetamine. *Pharmacother*, 33(5), 88-89.
13. Fucci, N. (2012). False positive results for amphetamine in urine of a patient with diabetes mellitus. *Forc Sci International*, 223(1-3), e60.
14. Pavletic, A., Pao, M. (2014). Popular Dietary Supplement Causes False-Positive Drug Screen for Amphetamines. *Psychosomatics*, 55 (2), 206-207.

15. Judkins, C., Prock, P.(2013). Supplements and Inadvertent Doping-How is the Big Risk to Athletes? *Med Sport Sci*, 59, 143-152.
16. Smith, M., Nicols, D., Underwood, P., Fuller, Z., Moser, M., Flegel, R., Gorelick, D., Newmeyer, M., Concheiro, M., Huestis, M. (2014). Morphine and codeine concentrations in human urine following controlled poppy seeds administration of known opiate content. *Forensic Sci Int*, 241, 87-90.
17. Backmund, M., Meyer, K., Von Zielonka, M., Eichenlaub, D. (2000). Ofloxacin causes false-positive immunoassay results for urine opiates. [Internet]. *Addiction Biology* 5(3), 319-320.
18. Budai, B., Iskandar, H. (2002). Dextromethorphan can produce false positive phencyclidine testing with HPLC. *Am J Emerg Med*, 20(1), 61-62.
19. Geraci, M., Peele, J., McCoy, S., Elias, B. (2010). Phencyclidine false positive induced by lamotrigine (Lamictal®) on a rapid urine toxicology screen. *Int J Emerg Med*, 3, 327-331.
20. Rohrich, J., Zornstein, S., Lotz, J., Becker, J., Kern, T., Rittner, C. (1998). False-positive LSD testing in urine samples from intensive care patients. *J Anal Toxicol*, 22, 393-395.
21. Vidal, C., Skripuletz, T. (2007). Bupropion Interference with Immunoassays for Amphetamines and LSD. *The Drug Monit*, 29(3), 373-376. [4](#)

Revisión general sobre los microarreglos y sus aplicaciones

Danny Alvarado-Romero¹

Resumen:

Los microarreglos se definen como un sistema de alto rendimiento que utiliza diferentes especímenes biológicos inmovilizados sobre una fase sólida, espacialmente ordenados, identificados y distribuidos uniformemente en una alta densidad. El microarreglo de ADN consiste en segmentos de ácidos nucleicos de secuencia conocida unidos a una superficie sólida y plana, que permite realizar simultáneamente múltiples hibridaciones en paralelo gracias a la complementariedad de bases. Dicha tecnología presenta numerosas aplicaciones en el campo agropecuario, veterinario y clínico, entre otros. El objetivo de este artículo es brindar una definición general del término microarreglo y explicar ciertos aspectos de su fabricación, describir algunos puntos importantes de la metodología y mencionar ciertas aplicaciones clínicas como la hibridación genómica comparada y los microarreglos de polimorfismos de un único nucleótido.

Palabras clave: Arreglos, microarreglos de ADN, microarrays, hibridación genómica comparada, aCGH, microarreglo de SNP.

Abstract:

Microarrays are defined as high performance systems that consist of several different biological specimens immobilized on top of a solid phase in an organized manner, accurately identified, and uniformly distributed in high densities. The DNA microarray consists of nucleic acid segments of a known sequence bound to a flat solid surface which enables multiple hybridizations to take place thanks to complementary base pairing. This technology has numerous applications in the agropecuarian, veterinarian and clinical fields among many others. The goal behind this article is to provide a general definition of the term "microarray", to explain certain aspects about their manufacturing, to describe relevant steps in their methodology and to mention some of the clinical applications such as the compared genomic hybridization and the single nucleotide polymorphism microarray.

Key words: Arrays, DNA microarrays, microarrays, compared genomic hybridization, aCGH, SNP microarray.

Artículo recibido el 15/05/2015 / Aceptado para su publicación el 04/06/2015.

1. Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo, Hospital Nacional de Niños, CCSS
Correspondencia: dalvarador@tamizajecr.com