

# Inmunoensayo de enzimas de ketamina LZI

Para Beckman Coulter, Inc.

REF C68802 (Kit 100/37,5 ml R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>)

2-8°C

IVD Sólo para uso diagnóstico in Vitro



Lin-Zhi International, Inc.

Sólo para ventas fuera de EE. UU. (OUS)

## Uso previsto

El inmunoensayo de enzimas de ketamina LZI para Beckman Coulter, Inc. está destinado a la determinación cualitativa y semicuantitativa de norketamina en la orina humana al valor de corte de 50 ng/ml cuando se calibra contra la norketamina. El análisis está diseñado para el uso con receta con diversos analizadores de química clínica automatizados. El modo semicuantitativo tiene por objeto permitir a los laboratorios determinar una dilución adecuada de la muestra para su verificación mediante un método de confirmación tal como GC/MS o LC/MS, o permitir que los laboratorios establezcan procedimientos de control de calidad.

**El análisis sólo proporciona un resultado analítico preliminar. Se debe utilizar un método de confirmación química alternativo más específico (por ejemplo, cromatografía de gases o líquidos, y espectrometría de masas) a fin de obtener un resultado analítico confirmado (1, 2). Deben ejercerse consideración clínica y criterio profesional con cualquier resultado de análisis de drogas que causan adicción, especialmente cuando el resultado preliminar de la prueba es un positivo preliminar.**

## Resumen y explicación del análisis

La ketamina (2-[2-clorofenil]-2-[metilamino]-ciclohexanona) es un fármaco derivado de la fenciclidina (PCP) y la ciclohexamina. Mecánicamente, actúa como un antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). El receptor NMDA está involucrado en la entrada sensorial a niveles espinal, talámico, límbico y cortical (3, 4).

La ketamina ha probado tener varias propiedades farmacológicas benéficas. Se considera principalmente un anestésico con un buen perfil de seguridad (5). Su principal inconveniente, que limita su uso clínico, es la aparición de reacciones emergentes o efectos disociativos (por ejemplo, alucinaciones, sueños vívidos, sensaciones flotantes y delirio) (3, 6). Recientemente, se han llevado a cabo amplias investigaciones sobre las propiedades antidepressivas de la ketamina (7-9).

El uso frecuente de la ketamina puede conducir a la adicción y la dependencia (10).

La ketamina posee efectos narcóticos similares a la fenciclidina (PCP) y efectos alucinógenos similares a la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) (11, 12). El uso recreativo de la ketamina como una droga de raves, fiestas y clubes nocturnos ha aumentado con el tiempo, incrementando así las preocupaciones públicas sobre los peligros potenciales de esta droga (13-15). La ketamina se somete a una rápida N-desmetilación por parte de las enzimas P450 de citocromo microsómico del hígado CYP 3A4, CYP 2B6 y CYP 2C9 para formar su metabolito primario, la norketamina, que es farmacológicamente activa, y un metabolito inactivo, 6-hidroxinorketamina (16, 17). Un pequeño porcentaje de ketamina sin cambios (2,3%), norketamina (1,6%) y dehidronorketamina (16,2%) se eliminan en la orina, mientras que el 80% está presente como conjugados de glucurónido de metabolitos hidroxilados de ketamina (18-21). Si bien la dehidronorketamina está presente en niveles más altos y durante un período de tiempo más largo que la ketamina y la norketamina en la orina, la dehidronorketamina tiene una estabilidad menor, lo que potencialmente limita su utilidad en la detección del abuso de ketamina (22).

## Principio del análisis

El inmunoensayo de enzimas de ketamina LZI es un reactivo líquido de inmunoensayo enzimático homogéneo listo para usarse. El análisis se basa en la competencia entre el fármaco de la muestra y el fármaco etiquetado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) para una cantidad fija de anticuerpos en el reactivo (23). El conjugado G6PDH etiquetado con la droga se puede rastrear a un estándar de ketamina comercialmente disponible y se conoce como conjugado G6PDH con etiquetado de ketamina. La actividad enzimática disminuye al unirse al anticuerpo, y la concentración de norketamina en la muestra se mide en términos de actividad enzimática. En ausencia de ketamina o norketamina en la muestra, el conjugado G6PDH con etiquetado de ketamina se une a los anticuerpos y se inhibe la actividad enzimática. Por otro lado, cuando en la muestra hay presentes ketamina o norketamina, el anticuerpo se unirá a la ketamina o norketamina libres; el G6PDH con etiqueta de ketamina no ligado presenta entonces su actividad máxima enzimática. La enzima activa convierte el dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD) en NADH, lo que da como resultado un cambio de absorbancia que se puede medir espectrofotométricamente a 340 nm.

## Reactivos proporcionados

**Reactivo de anticuerpos/sustrato (R<sub>1</sub>):** Contiene un anticuerpo monoclonal antiketamina de ratón, glucosa-6-fosfato (G6P), dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD), estabilizadores y azida sódica (0,09%) como conservante.

**Reactivo conjugado de enzimas-drogas (R<sub>2</sub>):** Contiene glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) con etiquetado de ketamina en tampón con azida de sodio (0,09%) como conservante.

## Calibradores y controles\*

\*Los calibradores y controles se venden por separado o como conjunto semicuantitativo y contienen orina humana negativa con azida sódica como conservante.

| Calibración cualitativa  | REF    |
|--|--------|
| Calibrador cualitativo de norketamina LZI<br>Calibrador de corte NKET (50 ng/ml)   | C68804 |
| Calibración semicuantitativa   | REF    |
| Calibrador Negativo Universal LZI  | C68807 |
| Conjunto de calibrador semicuantitativo de norketamina LZI<br>Calibrador de NKET baja (25 ng/ml)<br>Calibrador de corte NKET (50 ng/ml)<br>Calibrador de NKET intermedia N.º 1 (100 ng/ml)<br>Calibrador de NKET intermedia N.º 2 (250 ng/ml)<br>Calibrador de NKET alta (500 ng/ml) | C68803 |
| Controles  | REF    |
| Control de nivel 1 de norketamina LZI<br>Control NKET de Nivel 1 (37,5 ng/ml)  | C68805 |
| Control de nivel 2 de norketamina LZI<br>Control NKET de Nivel 2 (62,5 ng/ml)  | C68806 |

## Otros

| Cuña                           | REF   |
|--------------------------------|-------|
| Kit de botella OSR, 20 x 60 ml | 63093 |
| Kit de botella OSR, 20 x 30 ml | 63094 |

## Precauciones y advertencia

- Esta prueba es sólo para uso de diagnóstico in vitro. Perjudicial si se ingiere.
- El reactivo contiene azida sódica como conservante, que puede formar compuestos explosivos en líneas de drenaje metálicas. Al eliminar tales reactivos o residuos, siempre descárguelos con un gran volumen de agua a fin de evitar la acumulación de azidas. Vea el boletín del Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Laboral: Explosive Azide Hazards (24).
- No utilice los reactivos más allá de sus fechas de caducidad.

## Preparación y almacenamiento de los reactivos

Los reactivos están listos para usarse. No se requiere preparación de los reactivos. Todos los componentes del análisis deben refrigerarse a 2-8 °C cuando no se estén usando.

## Recolección y transporte de muestras

Utilice muestras de orina fresca para el análisis. Si la muestra no se puede analizar inmediatamente, se puede refrigerar a 2-8 °C durante siete días. Para un almacenamiento más largo, conserve la muestra congelada a -20 °C y descongélela antes de usarla (22).

La adulteración puede ocasionar resultados erróneos. Si se sospecha de una adulteración de la muestra, obtenga una nueva muestra y ambas deben enviarse a un laboratorio para su análisis.

*Manipule todas las muestras de orina como si fueran potencialmente infecciosas.*

## Instrumento

Se pueden usar analizadores de química clínica capaces de mantener una temperatura constante, pipetear muestras, mezclar reactivos, medir velocidades de enzimas a 340 nm y cronometrar la reacción con precisión para realizar este inmunoensayo homogéneo. Las características de rendimiento presentadas en este prospecto se han validado en el analizador clínico automatizado Beckman Coulter AU480.

## Procedimiento del análisis

Los analizadores con las especificaciones antes indicadas son adecuados para realizar este inmunoensayo enzimático homogéneo. Consulte los parámetros específicos utilizados para cada analizador antes de realizar el análisis.

Para el análisis cualitativo, utilice el de 50 ng/ml como calibrador de corte. El corte está normalizado a 100. Las muestras positivas son  $\geq 100$  y están marcadas con una (P).

Para el análisis semicuantitativo, utilice los seis calibradores, incluido el calibrador negativo universal. Debe realizarse una recalibración después del cambio de la botella del reactivo, o un cambio en el lote de los calibradores o del reactivo. Hay dos niveles de controles disponibles para monitorizar cada nivel de corte. Utilice los controles de 37,5 ng/ml y de 62,5 ng/ml para el nivel de corte de 50 ng/ml.

## Calibración y control de calidad

Las buenas prácticas de laboratorio recomiendan el uso de al menos dos niveles de muestras de control (un control positivo y otro negativo cerca del corte) para garantizar un rendimiento adecuado del análisis. Deben llevarse a cabo controles con cada nueva calibración y después de que los procedimientos específicos de mantenimiento o de resolución de problemas como se detalla en el manual del sistema del instrumento. Cada laboratorio debe establecer su propia frecuencia de control. Si se observa alguna tendencia o cambio repentino en el valor de control, revise todos los parámetros de operación o póngase en contacto con su representante local de Beckman Coulter para obtener más ayuda. Los laboratorios deben cumplir con todas las leyes, así como con todos los lineamientos y regulaciones federales, estatales y locales.

## Resultados

**Nota:** Un resultado positivo del análisis no significa necesariamente que la persona haya tomado una droga determinada y un resultado negativo del análisis no significa necesariamente que la persona no haya tomado una droga específica. Hay varios factores que influyen en la fiabilidad de las pruebas de drogas.

**Cualitativo:** El calibrador de corte, que contiene 50 ng/ml de norketamina, se utiliza como referencia para distinguir las muestras positivas de las negativas. Una muestra con un cambio en la absorbancia ( $\Delta$ mAU) igual o mayor que la obtenida con el calibrador de corte se considera positiva. Una muestra con un cambio en la absorbancia ( $\Delta$ mAU) igual inferior a la obtenida con el calibrador de corte se considera negativa.

**Semicuantitativo:** El modo semicuantitativo tiene por objeto (1) permitir a los laboratorios determinar una dilución adecuada de la muestra para su verificación mediante un método de confirmación tal como GC/MS o LC/MS, o (2) permitir que los laboratorios establezcan procedimientos de control de calidad. Cuando se requiere una aproximación de la concentración, se puede establecer una curva de calibración con seis calibradores. La concentración de norketamina en la muestra puede estimarse entonces a partir de la curva de calibración.

## Limitaciones

1. Un resultado positivo preliminar de este ensayo indica sólo la presencia de norketamina. La prueba no está destinada a cuantificar este analito único en las muestras.
2. Un resultado positivo preliminar no indica necesariamente el abuso de drogas.
3. Un resultado negativo no significa necesariamente que una persona no haya tomado drogas ilegales.
4. Se debe tener cuidado al notificar los resultados, ya que numerosos factores (por ejemplo, ingesta de líquidos, interferentes endógenos o exógenos) pueden influir en el resultado de la prueba de orina.
5. Los resultados positivos preliminares deben confirmarse con otros métodos analíticos afirmativos (por ejemplo, cromatografía), preferiblemente GC/MS o LC/MS.
6. La prueba está diseñada para su uso con orina humana solamente.
7. Esta prueba no debe utilizarse para la monitorización de fármacos terapéuticos.

## Características típicas del rendimiento

Los resultados que se muestran a continuación se realizaron con un solo analizador de química automatizado Beckman Coulter AU480.

### Precisión:

**Análisis semicuantitativos:** Las siguientes concentraciones se determinaron con curvas de referencia de cinco calibradores. Los resultados típicos (ng/ml) son los siguientes:

| Corte de 50 ng/ml         |            | Dentro de la serie (N = 22) |                  | De serie a serie (N = 88) |                   |
|---------------------------|------------|-----------------------------|------------------|---------------------------|-------------------|
| Norketamina Concentración | % de corte | N.º de muestras             | Resultado EIA    | N.º de muestras           | Resultado EIA     |
| 0 ng/ml                   | 0%         | 22                          | 22 Neg           | 88                        | 88 Neg            |
| 12,5 ng/ml                | 25%        | 22                          | 22 Neg           | 88                        | 88 Neg            |
| 25 ng/ml                  | 50%        | 22                          | 22 Neg           | 88                        | 88 Neg            |
| 37,5 ng/ml                | 75%        | 22                          | 22 Neg           | 88                        | 88 Neg            |
| 50 ng/ml                  | 100%       | 22                          | 3 Neg/<br>19 Pos | 88                        | 15 Neg/<br>73 Pos |
| 62,5 ng/ml                | 125%       | 22                          | 22 Pos           | 88                        | 88 Pos            |
| 75 ng/ml                  | 150%       | 22                          | 22 Pos           | 88                        | 88 Pos            |
| 87,5 ng/ml                | 175%       | 22                          | 22 Pos           | 88                        | 88 Pos            |
| 100 ng/ml                 | 200%       | 22                          | 22 Pos           | 88                        | 88 Pos            |

**Análisis cualitativos:** Se evaluaron las siguientes concentraciones. Los resultados cualitativos típicos (medidos por  $\Delta$ OD, mAU) son los siguientes:

| Corte de 50 ng/ml            |            | Dentro de la serie (N = 22) |                  | De serie a serie (N = 88) |                  |
|------------------------------|------------|-----------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
| Concentración de norketamina | % de corte | N.º de muestras             | Resultado EIA    | N.º de muestras           | Resultado EIA    |
| 0 ng/ml                      | 0%         | 22                          | 22 Neg           | 88                        | 88 Neg           |
| 12,5 ng/ml                   | 25%        | 22                          | 22 Neg           | 88                        | 88 Neg           |
| 25 ng/ml                     | 50%        | 22                          | 22 Neg           | 88                        | 88 Neg           |
| 37,5 ng/ml                   | 75%        | 22                          | 22 Neg           | 88                        | 88 Neg           |
| 50 ng/ml                     | 100%       | 22                          | 1 Neg/<br>21 Pos | 88                        | 8 Neg/<br>80 Pos |
| 62,5 ng/ml                   | 125%       | 22                          | 22 Pos           | 88                        | 88 Pos           |
| 75 ng/ml                     | 150%       | 22                          | 22 Pos           | 88                        | 88 Pos           |
| 87,5 ng/ml                   | 175%       | 22                          | 22 Pos           | 88                        | 88 Pos           |
| 100 ng/ml                    | 200%       | 22                          | 22 Pos           | 88                        | 88 Pos           |

**Precisión:** Se probaron ciento once (111) muestras de orina clínica no alteradas y muestras de orina agrupadas y adicionadas con norketamina con el inmunoensayo de enzimas de ketamina LZI y se confirmaron con LC/MS. Las muestras con una concentración combinada de norketamina y ketamina superior o igual a 50 ng/ml por LC/MS se definen como positivas, y las muestras con una concentración combinada de norketamina y ketamina por debajo de 50 ng/ml por LC/MS se definen como negativas en la tabla siguiente. Las muestras cercanas al corte cercano se definen como  $\pm$  el 50% del valor de corte. Los resultados de la correlación se resumen de la siguiente manera:

### Estudio de precisión semicuantitativa:

| Corte de 50 ng/ml | Neg | < 50% del corte | Neg cerca del corte | Pos cerca del corte | Pos alto | % Acuerdo |
|-------------------|-----|-----------------|---------------------|---------------------|----------|-----------|
| Positivo          | 0   | 2*              | 2**                 | 6                   | 62       | 100,0%    |
| Negativa          | 20  | 4               | 15                  | 0                   | 0        | 90,7%     |

La tabla siguiente resume los resultados de las muestras semicuantitativas discordantes:

| Muestra N.º | NKET LC/MS (ng/ml) | KET LC/MS (g/ml) | Total NKET + KET LC/MS (ng/ml) | Pos/ Resultado neg | AU480 EIA Resultado semicuantitativo (ng/ml) | Pos/ Resultado neg |
|-------------|--------------------|------------------|--------------------------------|--------------------|--|--------------------|
| 24*         | 17                 | 0                | 17,0                           | -                  | 227,9  | +                  |
| 26*         | 19,6               | 0                | 19,6                           | -                  | 228,2  | +                  |
| 31**        | 14,3               | 12,8             | 27,1                           | -                  | 133,2  | +                  |
| 34**        | 0                  | 32,3             | 32,3                           | -                  | 58,3   | +                  |

### Estudio de precisión cualitativa:

| Corte de 50 ng/ml | Neg | < 50% del corte | Neg cerca del corte | Pos cerca del corte | Pos alto | % Acuerdo |
|-------------------|-----|-----------------|---------------------|---------------------|----------|-----------|
| Positivo          | 0   | 2*              | 2**                 | 6                   | 62       | 100,0%    |
| Negativa          | 20  | 4               | 15                  | 0                   | 0        | 90,7%     |

La tabla siguiente resume los resultados de las muestras cualitativas discordantes:

| Muestra N.º | NKET LC/MS (ng/ml) | KET LC/MS (ng/ml) | Total NKET + KET LC/MS (ng/ml) | Pos/ Resultado neg | AU480 EIA Resultado cualitativo (ng/ml) | Pos/ Resultado neg |
|-------------|--------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|---|--------------------|
| 24*         | 17                 | 0                 | 17,0                           | -                  | 227,9                                   | +                  |
| 26*         | 19,6               | 0                 | 19,6                           | -                  | 228,2                                   | +                  |
| 31**        | 14,3               | 12,8              | 27,1                           | -                  | 133,2                                   | +                  |
| 34**        | 0                  | 32,3              | 32,3                           | -                  | 58,3                                    | +                  |

Promedio de corte de la calibración a 69,3 mAU

\* *Discordante entre el negativo y <50% de la concentración de corte (0,1 – 24,9 ng/ml)*

\*\* *Discordante entre el 50% del corte y la concentración de corte (25 – 49,9 ng/ml)*

**Recuperación analítica:** Para demostrar la recuperación con fines de dilución de la muestra y control de calidad de todo el rango del análisis, se diluyó en serie un conjunto de orina libre de drogas con norketamina a 500 ng/ml. Cada muestra se procesó en 10 réplicas y el promedio se utilizó para determinar el porcentaje de recuperación en comparación con el valor objetivo esperado.

| Concentración objetivo (ng/ml) | Determinado Rango de concentración (ng/ml) | Promedio de concentración determinado (ng/ml) | Promedio % de recuperación |
|--------------------------------|--|---|----------------------------|
| 500                            | 494,5 – 523,6                              | 506,9   | 101,4%                     |
| 450                            | 470,1 – 492,2                              | 480,8   | 106,8%                     |
| 400                            | 436,7 – 469,2                              | 449,7   | 112,4%                     |
| 350                            | 380,8 – 399,0                              | 390,8   | 111,7%                     |
| 300                            | 318,1 – 345,4                              | 330,3   | 110,1%                     |
| 250                            | 240,5 – 256,8                              | 247,4   | 99,0%                      |
| 200                            | 206,9 – 212,7                              | 210,1   | 105,0%                     |
| 150                            | 157,0 – 162,0                              | 159,9   | 106,6%                     |
| 100                            | 96,4 – 102,0                               | 98,3  | 98,3%                      |
| 50                             | 47,3 – 54,3                                | 48,9  | 97,8%                      |
| 7,5                            | 6,4 – 9,1                                  | 8,2   | 108,9%                     |
| 0                              | 0,4 – 3,9                                  | 2,2   | N/A                        |

**Especificidad:** Se probó la reactividad cruzada con el ensayo de varias sustancias potencialmente interferentes. Los compuestos de prueba se adicionaron a un conjunto de orina libre de drogas a varias concentraciones y se evaluaron con la curva de calibración del análisis en modos tanto cualitativos como semicuantitativos.

La tabla siguiente indica la concentración de cada compuesto de la prueba que dio una respuesta aproximadamente equivalente a la del calibrador de corte (como positiva) o la concentración máxima del compuesto probado que dio una respuesta por debajo de la respuesta del calibrador de corte (como negativa). Los compuestos probados a alta concentración (100.000 ng/ml) con resultados inferiores al valor límite se indicaron como No detectado (ND). Los compuestos probados por debajo de la alta concentración (100.000 ng/ml) que dieron un resultado por debajo del valor de corte recibieron un valor de “<6%”.

#### Ketamina y metabolitos:

| Reactivo cruzado   | Concentración (ng/ml) | % de reactividad cruzada |
|--------------------|-----------------------|--------------------------|
| Norketamina        | 50                    | 100,00%                  |
| Ketamina           | 25                    | 200,00%                  |
| Dehidronorketamina | 2,000                 | 2,50%                    |
| Hidronorketamina   | 100.000               | ND                       |

#### Compuestos estructuralmente relacionados:

| Reactivo cruzado | Concentración (ng/ml) | % de reactividad cruzada |
|------------------|-----------------------|--------------------------|
| Descloroketamina | 1,600                 | 3,13%                    |
| Metoxetamina     | 100.000               | 0,05%                    |
| Fenciclidina     | 100.000               | 0,50%                    |

#### Compuestos estructuralmente no relacionados:

| Reactivo cruzado            | Adicionados [ ] (ng/ml) | Concentración de norketamina adicionada |                       |                       |
|-----------------------------|-------------------------|---|-----------------------|-----------------------|
|                             |                         | 0 ng/ml                                 | Control de 37,5 ng/ml | Control de 62,5 ng/ml |
| 6-Acetil morfina            | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Acetaminofeno               | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Ácido acetilsalicílico      | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Amitriptilina               | 50.000                  | <0,08%                                  | Neg                   | Pos                   |
| Besilato de amlodipino      | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Amoxicilina                 | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| d-anfetamina                | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Atorvastatina               | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Benzoilecgonina             | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Buprenorfina                | 50.000                  | <0,10%                                  | Neg                   | Pos                   |
| Bupropión                   | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Cafeína                     | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Carbamazepina               | 10.000                  | <0,50%                                  | Neg                   | Pos                   |
| Carbamazepina-10,11-epóxido | 10.000                  | <0,50%                                  | Neg                   | Pos                   |
| Cetirizina                  | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Clorfeniramina              | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Clorpromazina               | 10.000                  | <0,50%                                  | Neg                   | Pos                   |

#### Compuestos estructuralmente no relacionados, continuación:

| Reactivo cruzado                              | Adicionados [ ] (ng/ml) | Concentración de norketamina adicionada |                       |                       |
|---|-------------------------|---|-----------------------|-----------------------|
|   |                         | 0 ng/ml                                 | Control de 37,5 ng/ml | Control de 62,5 ng/ml |
| Clomipramina                                  | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Codeína                                       | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Desipramina                                   | 100.000                 | ND                                      | Pos                   | Pos                   |
| (±)-10,11-Dihidro-10-Hidroxicarbamazepina     | 10.000                  | <0,50%                                  | Neg                   | Pos                   |
| Difenhidramina                                | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Duloxetina                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Fentanilo (citrato)                           | 10.000                  | <0,50%                                  | Neg                   | Pos                   |
| Fluoxetina                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Flufenazina                                   | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Gabapentina                                   | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Hidrocodona                                   | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Hidromorfona                                  | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Ibuprofeno                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Imipramina                                    | 60.000                  | <0,08%                                  | Pos                   | Pos                   |
| Lisinopril                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Lorartán                                      | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Loratadina                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| MDA (3,4-metilendioxfanfetamina)              | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| MDEA  | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| MDA (3,4-metilendioxfanfetamina)              | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Meperidina                                    | 100.000                 | ND                                      | Pos                   | Pos                   |
| Metformina                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Metoprolol                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Metadona                                      | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| d-metanfetamina                               | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Morfina                                       | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Nalmefeno                                     | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Nicotina                                      | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Norfentanilo                                  | 10.000                  | <0,50%                                  | Neg                   | Pos                   |
| Nortriptilina                                 | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Omeprazol                                     | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Oxazepam                                      | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Oxicodona                                     | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Oximorfona                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Fenobarbital                                  | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Prometazina                                   | 15.000                  | <0,33%                                  | Pos                   | Pos                   |
| (1S,2S)-(+)-Pseudoefedrina                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Quetiapina                                    | 50.000                  | <0,10%                                  | Neg                   | Pos                   |
| Ranitidina                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Salbutamol (Albuterol)                        | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Sertralina                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| THC-COOH (ácido 11-Nor-Δ-9-THC-9-carboxílico) | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| l-Tiroxina                                    | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Tramadol                                      | 100.000                 | ND                                      | Neg                   | Pos                   |
| Zolpidem                                      | 10.000                  | <0,50%                                  | Neg                   | Pos                   |

Es posible que otras sustancias o factores no mencionados anteriormente puedan interferir con la prueba y causar resultados falsos positivos.

Los siguientes compuestos que mostraron interferencia en ±25% de las concentraciones de corte se adicionaron entonces en orina negativa y en ±50% de las concentraciones de corte (25 ng/ml y 75 ng/ml) para el ensayo. Los resultados de la correlación se resumen en la siguiente tabla:

| Reactivo cruzado | Adicionados [ ] (ng/ml) | Concentración de norketamina adicionada |                  |                     |
|------------------|-------------------------|---|------------------|---------------------|
|                  |                         | 0 ng/ml                                 | 25 ng/ml Control | Control de 75 ng/ml |
| Desipramina      | 100.000                 | ND                                      | Neg              | Pos                 |
| Imipramina       | 60.000                  | <0,08%                                  | Neg              | Pos                 |
| Meperidina       | 100.000                 | ND                                      | Neg              | Pos                 |
| Quetiapina       | 50.000                  | <0,10%                                  | Neg              | Pos                 |
| Prometazina      | 15.000                  | <0,33%                                  | Neg              | Pos                 |
| Carbamazepina    | 10.000                  | <0,50%                                  | Neg              | Pos                 |

#### Estudio de interferencia de compuestos endógenos y conservantes:

Se analizaron varias sustancias endógenas y conservantes potencialmente interfirientes a fin de detectar interferencias en el análisis. Los compuestos del ensayo se dividieron en tres porciones cada uno y se dejaron sin adicionar o se adicionaron a una concentración de norketamina de 375 o 625 ng/ml (las concentraciones de control negativa y positiva, respectivamente). Estas muestras se evaluaron en modos semicuantitativos y cualitativos. Sólo se encontró que el ácido bórico conservante (1% p/v) causa interferencia con el ensayo.

**Estudio de interferencia de compuestos endógenos y conservantes, continuación:**

| Endógeno o sustancia conservante       | Adicionados [ ] (mg/dL) | Concentración de norketamina adicionada |                       |                       |
|--|-------------------------|---|-----------------------|-----------------------|
|  |                         | 0 ng/ml                                 | Control de 37,5 ng/ml | Control de 62,5 ng/ml |
| Acetona                                | 1000                    | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Ácido ascórbico                        | 1500                    | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Bilirrubina                            | 2                       | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Ácido bórico                           | 1000                    | Neg                                     | Neg                   | Neg                   |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 300                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Ácido cítrico (pH 3)                   | 800                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Creatinina                             | 500                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Etanol                                 | 1000                    | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Galactosa                              | 10                      | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| γ-globulina                            | 500                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Glucosa                                | 3000                    | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Hemoglobina                            | 300                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Ácido β-hidroxibutírico                | 100                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Albumina de suero humano               | 500                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Ácido oxálico                          | 100                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Cloruro de potasio                     | 3000                    | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Riboflavina                            | 7,5                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Azida de sodio                         | 1000                    | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Cloruro de sodio                       | 3000                    | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Fluoruro de sodio                      | 1000                    | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Fosfato de sodio                       | 300                     | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Urea                                   | 6000                    | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| Ácido úrico                            | 10                      | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |

El siguiente compuesto que mostró interferencia en ±25% de las concentraciones de corte se adicionó entonces en orina negativa y a ±50% de las concentraciones de corte (25 ng/ml y 75 ng/ml) para el análisis. Todavía se observó interferencia con el ácido bórico. Los resultados de la correlación se resumen en la siguiente tabla:

| Endógeno o sustancia conservante | Adicionados [ ] (mg/dl) | Concentración de norketamina adicionada |          |          |
|----------------------------------|-------------------------|---|----------|----------|
|                                  |                         | 0 ng/ml                                 | 25 ng/ml | 75 ng/ml |
| Ácido bórico                     | 1000                    | Neg                                     | Neg      | Neg      |

**Estudio de interferencia de pH:** Se probaron de pH 3 a pH 11 para detectar interferencias con el ensayo. Cada nivel de pH se dividió en tres porciones cada una y se dejó sin adicionar o se adicionó a una concentración de norketamina de 37,5 ng/ml o 62,5 ng/ml (las concentraciones de control negativa y positiva, respectivamente). Estas muestras se evaluaron en modos semicuantitativos y cualitativos. No se observó ninguna interferencia del pH.

| pH    | Concentración de norketamina adicionada |                       |                       |
|-------|---|-----------------------|-----------------------|
|       | 0 ng/ml                                 | Control de 37,5 ng/ml | Control de 62,5 ng/ml |
| pH 3  | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| pH 4  | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| pH 5  | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| pH 6  | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| pH 7  | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| pH 8  | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| pH 9  | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| pH 10 | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| pH 11 | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |

**Gravedad específica:** Se dividieron muestras con gravedad específica que iba de 1,000 a 1,025 en tres porciones cada una y se dejaron sin adicionar o se adicionaron a una concentración de norketamina de 37,5 o 62,5 ng/ml (las concentraciones de control negativa y positiva, respectivamente). Estas muestras se evaluaron en modos semicuantitativos y cualitativos. No se observó ninguna interferencia.

| Gravedad específica | Concentración de norketamina adicionada |                       |                       |
|---------------------|---|-----------------------|-----------------------|
|                     | 0 ng/ml                                 | Control de 37,5 ng/ml | Control de 62,5 ng/ml |
| 1,0030              | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| 1,0050              | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| 1,0080              | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| 1,0100              | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| 1,0150              | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| 1,0180              | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| 1,0200              | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| 1,0220              | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |
| 1,0250              | Neg                                     | Neg                   | Pos                   |

**Símbolos utilizados**

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  | Representante autorizado                          |  | Número de lote                                       |
|  | Riesgos biológicos                                |  | Fabricante   |
|  | Marca de la CE                                    |  | Reactivo de anticuerpos/sustrato, R <sub>1</sub>     |
|  | Consulte las instrucciones de uso                 |  | Reactivo conjugado de enzimas-drogas, R <sub>2</sub> |
|  | Contenido   |  | Número de referencia                                 |
|  | País de origen                                    |  | Hoja de datos de seguridad                           |
|  | Año de fabricación                                |  | Límites de temperatura                               |
|  | Número mundial de artículo comercial              |  | Úsese antes de                                       |
|  | Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i> |  |  |

**Información adicional**

Para obtener información más detallada sobre las series AU 8 y Dx AU, consulte el manual del sistema correspondiente.

Dado que Beckman Coulter no fabrica el reactivo ni realiza controles de calidad u otras pruebas en lotes individuales, Beckman Coulter no puede ser responsable de la calidad de los datos obtenidos que sea causada por el rendimiento del reactivo, cualquier variación entre lotes de reactivos o cambios de protocolo por parte del fabricante.

Las marcas comerciales registradas son propiedad de sus respectivos dueños.

**Daños en el transporte**

Por favor, notifique a su Centro de Soporte Clínico de Beckman Coulter si este producto se recibe dañado.

**Bibliografía**

- Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, 1986.
- Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, 23 (82):7920-7970 (2017).
- Bergman, S.A., Ketamina: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 46:10-20 (1999).
- Brau, M.E., Sander, F., Vogel, W., y Hempelmann, G., Blocking mechanisms of ketamine and its enantiomers in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. *Anesthesiology*. 86(2):394-404 (1997).
- Reich, D.L. y Silvey, G., Ketamina: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 36:186-97 (1989).
- White, J.M. y Ryan, C.F., Pharmacological properties of ketamine. *Drug Alc Review* 15:145-155 (1996).
- World Health Organization, 37th Expert Committee on Drug Dependence, ECDD Agenda Item 6.1 (2015).
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*. 47(4):351-4 (2000).
- Zarate Jr, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., et al. Un ensayo aleatorio de un antagonista del n-metil-d-aspartato en la depresión mayor resistente al tratamiento. *Archives of General Psychiatry*. 63(8):856-64 (2006).
- Jansen, K.L. y Darracot-Cankovic, R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs*. 33:151-158 (2001).
- Moore, K.A., Kilbane, E.M., y Jones, R. Tissue distribution of ketamine in a mixed drug fatality. *J. Forensic Sci*. 42(6): 1183-1185 (2007).

## Bibliografía, continuación

12. Moreton, J.E., Meisch, R.A., Stark, K., et al. Ketamine self-administration by the rhesus monkey. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **203**: 303-309 (1977).
13. Lua, A.C., Lin, H.R., Tseng, Y.T., Hu, A.R., y Yeh, P.C. Profiles of urine samples from participants at rave party in Taiwan: prevalence of ketamine and MDMA abuse. *Forensic Sci. Int.* **36**: 47-51(2003).
14. Curran, H.V. y Morgan, C. Cognitive, dissociative and psychogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction* **95(4)**:575-590 (2000).
15. Degenhardt, L., Copeland, J., y Dillon, P. Recent trends in the use of "club drugs": an Australian review. *Subst Use Misuse.* **40**(9-10): 1241-1256 (2005).
16. Hijazi, Y. y Bolieu, R.. Contribution of CYP3A4, CYP2B6 and CYP2C9 isoforms to N-methylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* **30**: 853-858 (2002).
17. Leung, L.Y. y Baillie, T.A. Comparative pharmacology in the rat of ketamine and its two principal metabolites, norketamine and (Z)-6-hydroxynorketamine. *J. Med. Chem.* **29**:2396-2399 (1986)
18. Wieber, J., Gugler, R., Hengstmann, J.H., y Dengler, H.J. Pharmacokinetics of ketamine in man. *Anaesthesist* **24**:260-263 (1975).
19. Harun, N., Anderson, R.A., y Miller, E.I. Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Screening Method and a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Confirmation Method for the Identification and Quantification of Ketamine and Norketamine in Urine Samples from Malaysia. *J Anal Toxicol.* **33**:310-321 (2009).
20. Karch, S.B. y Drummer, O.H. Karch's pathology of drug abuse. 5.ª ed. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group (2016).
21. Adamowicz, P. y Kala, M. Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detection window considerations. *J Anal Toxicol.***29**:376-382 (2005).
22. Zhen, L. Effects of filtration sterilization on the stability of ketamine, selected benzodiazepines and metabolites in female urine. Boston University Theses & Dissertations (2017). OpenBU: <https://open.bu.edu/handle/2144/20791>
23. Rubenstein, K.E., Schneider, R.S., y Ullman, E.F., Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun*, **47**:46 (1972).
24. Sodium Azide National Institute for Occupational Safety (NIOSH). Pocket Guide to Chemical Hazards. Tercera impresión, septiembre de 2007. Disponible en línea en: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>.

Las adiciones, eliminaciones o cambios se indican mediante una barra de cambios en el margen.

Para obtener instrucciones de uso (incluidas las traducciones), visite: [https://www.lin-zhi.com/bci\\_applications/](https://www.lin-zhi.com/bci_applications/)



### Fabricante:

**Lin-Zhi International, Inc.**  
2945 Oakmead Village Court  
Santa Clara, CA 95051  
EE.UU.  
Tel: (408) 970-8811  
Fax: (408) 970-9030  
[www.lin-zhi.com](http://www.lin-zhi.com)



### Representante europeo autorizado dentro de la UE:

CEpartner4U  
Esdoornlaan 13  
3951 DB Maarn  
Países Bajos  
[www.cepartner4u.eu](http://www.cepartner4u.eu)



© Enero de 2021 Rev. 0

Impreso en los EE.UU.