Inmunoensayo LZI de enzimas de fentanilo

Para Beckman Coulter, Inc.

REF C68809 (100/37,5 mL R_1/R_2 kit)

2-8 °C

IVD Sólo para uso diagnóstico in vitro

Lin-Zhi International, Inc.

Sólo para venta fuera de los EE.UU. (OUS)

Uso previsto

El inmunoensayo LZI de enzimas de fentanilo para Beckman Coulter, Inc. está destinado a la determinación cualitativa y semicuantitativa de norfentanilo en la orina humana al valor de corte de 5 ng/ml cuando se calibra contra el norfentanilo. El análisis está diseñado para usarse con diversos analizadores de química clínica automatizados.

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

El fentanilo es un analgésico opioide importante utilizado ampliamente en operaciones quirúrgicas y es una sustancia controlada (3). El fentanilo se encuentra más comúnmente en forma de parches aplicados a la piel, como "chupachus" que se pueden disolver en la boca a través de la membrana mucosa, o bien se pueden administrar por vía intravenosa. Es 50-100 veces más fuerte que la morfina (4, 5) y se ha informado previamente casos de abuso de fentanilo mediante aplicaciones de inyección intravenosa, inhalación, oral o nasal (6). El fentanilo se utiliza en el tratamiento del dolor agudo y crónico, generalmente en pacientes que ya no responden a altas dosis de opioides menos potentes como la morfina o la oxicodona. Debido a su potencia y amplia disponibilidad como medicamento recetado, se ha abusado del fentanilo y ha sido mal utilizado por parte de profesionales de la salud, pacientes de manejo del dolor y consumidores recreativos (7).

Debido a su corta vida media de eliminación y aproximadamente 90% de metabolismo, el fentanilo es difícil de detectar en la orina (8). El fentanilo se somete a una extensa biotransformación hepática convirtiéndose en metabolitos procedentes de la hidrólisis, la N-desalquilación o reacciones de hidroxilación (9). En una dosis intravenosa de fentanilo, hasta un 85% se excreta en la orina durante un período de 3 a 4 días con un 0,4-6% eliminado como fentanilo inalterado y 26-55% eliminado como metabolito de norfentanilo (10).

Los análogos de fentanilo también tienen actividades analgésicas de alta potencia. Se han publicado numerosos informes con compuestos modificados relacionados con el fentanilo de los que se abusa como drogas de diseño (11-13).

Otros análogos del fentanilo recientemente disponibles y asociados con el abuso y la intoxicación grave incluyen el butiril fentanilo y el 4-fluorobutiril fentanilo (14-18).

Principio del análisis

El ensayo LZI de fentanilo 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 (19). La actividad enzimática disminuye al unirse al anticuerpo, y la concentración de la droga en la muestra se mide en términos de actividad enzimática. En ausencia de drogas en la muestra, el conjugado G6PDH con etiquetado de fentanilo se une a los anticuerpos y se inhibe la actividad enzimática. Por otro lado, cuando en la muestra hay presente droga, el anticuerpo se uniría a la droga libre; el G6PDH con etiqueta de fentanilo 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 en 340 nm.

Reactivos proporcionados

Reactivo de anticuerpos/sustrato (R_1): Contiene un anticuerpo monoclonal antifentanilo 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_2): Contiene glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) con etiquetado de fentanilo 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 LZI cualitativo de norfentanilo Calibrador de corte NFEN (5 ng/mL)	C68810

Calibradores y controles (continuación)

Calibración semicuantitativa	REF
Calibrador Negativo Universal LZI	C68807
Conjunto de calibrador LZI semicuantitativo de norfentanilo Calibrador bajo NFEN (2,5 ng/ml) Calibrador de corte NFEN (5 ng/mL) Calibrador intermedio NFEN (10 ng/mL) Calibrador alto NFEN (20 ng/mL)	C68811

Controles	REF
Control LZI de nivel 1 de norfentanilo Control NFEN de Nivel 1 (3,75 ng/mL)	C68821
Control LZI de nivel 2 de norfentanilo Control NFEN de Nivel 2 (6,25 ng/mL)	C68822

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 (20).*
- *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 entre 2-8 °C durante hasta cuatro semanas (19) o a temperatura ambiente durante hasta cuatro semanas (21, 22). Para un almacenamiento más largo, conserve la muestra congelada a -20 °C y descongélela antes de usarla (22). Los estudios han demostrado que las muestras de norfentanilo en la orina son estables a -20 °C durante un tiempo de hasta de seis meses (23).

Las reivindicaciones de estabilidad de la muestra las estableció el fabricante mediante datos experimentales o están basadas en la documentación de referencia y sólo para las temperaturas y marcos de tiempo indicados en la hoja de métodos. Es responsabilidad del laboratorio individual utilizar todas las referencias disponibles o sus propios estudios a fin de determinar criterios de estabilidad específicos para su laboratorio.

Las muestras deben equilibrarse a temperatura ambiente (18-25 °C) para su análisis. Las muestras con elevada turbidez deben centrifugarse antes del análisis.

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 Beckman Coulter AU680.

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. Se requieren pasos de lavado adicionales, hoja de parámetros específica del analizador de referencia.

Para el análisis cualitativo, utilice el de 5 ng/mL como calibrador de corte. El corte está normalizado a 100. Las muestras positivas son ≥ 100 y están marcadas con una (P).

Para el análisis semicuantitativo, utilice los cinco calibradores, incluido el calibrador negativo universal.

Debe realizarse una recalibración después del cambio de la botella de reactivo, o un cambio en el lote de los calibradores o del reactivo. También hay dos niveles de controles disponibles para monitorizar el nivel de corte: 3,75 ng/mL y 6,25 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 5 ng/ml de norfentanilo, se utiliza como referencia para distinguir las muestras positivas de las negativas. Una muestra con un cambio en la absorbancia(ΔmAU) igual o mayor que la obtenida con el calibrador de corte se considera positiva. Una muestra con un cambio en la absorbancia(ΔmAU) 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 a los laboratorios establecer procedimientos de control de calidad.
Cuando se requiere una aproximación de la concentración, se puede establecer una curva de calibración con cinco calibradores. La concentración de norfentanilo de la muestra se puede estimar entonces a partir de la curva de calibración.

Limitaciones

1. *El ácido bórico al 1% w/v puede causar resultados falsos negativos. El ácido bórico no se recomienda como conservante para la orina.*
2. *El dextrometorfano puede ocasionar resultados falsos positivos a concentraciones superiores a los 25.000 ng/ml.*
3. *Un resultado positivo preliminar de este ensayo indica sólo la presencia de norfentanilo y no necesariamente se correlaciona con el nivel de los efectos fisiológicos y psicológicos (por ej., intoxicación). Esta prueba no está destinada a cuantificar los analitos individuales de las muestras.*
4. *Un resultado negativo no significa necesariamente que una persona no haya abusado de drogas.*
5. *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.*
6. *Los resultados positivos preliminares deben confirmarse con otros métodos analíticos afirmativos (por ejemplo, cromatografía), preferiblemente GC/MS o LC/MS.*
7. *La prueba está diseñada para su uso con orina humana solamente.*
8. *Esta prueba no es para monitorizar fármacos terapéuticos.*

Características típicas del rendimiento

Los resultados que se muestran a continuación se realizaron con un solo analizador de química automatizado Beckman Coulter AU680.

Precisión:

Análisis semicuantitativos: Las siguientes concentraciones se determinaron con curvas de referencia de 5 calibradores. Los resultados típicos se midieron en ng/mL.

Concentración	Dentro de la serie (N=22)			Precisión total (N-88)		
	Media	SD	% CV%	Media	SD	% CV%
0 ng/mL	0,0	0,2	N/A	0,0	0,2	N/A
1,25 ng/mL	1,4	0,2	13,6%	1,4	0,2	15,8%
2,5 ng/mL	2,6	0,2	6,1%	2,6	0,2	8,4%
3,75 ng/mL	3,8	0,2	5,3%	3,8	0,2	6,3%
5 ng/mL	5,2	0,2	3,5%	5,2	0,2	4,6%
6,25 ng/mL	6,4	0,2	3,6%	6,4	0,3	4,9%
7,5 ng/mL	8,0	0,3	3,3%	8,0	0,3	3,7%
8,75 ng/mL	9,2	0,2	2,0%	9,2	0,3	2,8%
10 ng/mL	10,2	0,4	3,8%	10,2	0,5	4,4%

Corte de 5 ng/mL		Dentro de la serie (N=22)		De serie a serie (N=88)	
Concentración	% de corte	N.° de muestras	Resultado EIA	N.° de muestras	Resultado EIA
0 ng/mL	-100,0%	22	22 Neg	88	88 Neg
1,25 ng/mL	-75,0%	22	22 Neg	88	88 Neg
2,5 ng/mL	-50,0%	22	22 Neg	88	88 Neg
3,75 ng/mL	-25,0%	22	22 Neg	88	88 Neg
5 ng/mL	100,0%	22	3 Neg/ 19 Pos	88	24 Neg/ 64 Pos
6,25 ng/mL	+25,0%	22	22 Pos	88	88 Pos
7,5 ng/mL	+50,0%	22	22 Pos	88	88 Pos
8,75 ng/mL	+75,0%	22	22 Pos	88	88 Pos
10 ng/mL	+100,0%	22	22 Pos	88	88 Pos

Análisis cualitativos: Se evaluaron las siguientes concentraciones. Los resultados cualitativos típicos (medidos por ΔOD, mAU) son los siguientes:

Concentración	Dentro de la serie (N=22)			Precisión total (N-88)		
	Media	SD	% CV%	Media	SD	% CV%
0 ng/mL	-11,1	4,3	N/A	-11,1	5,2	N/A
1,25 ng/mL	12,2	3,2	26,9%	12,2	3,8	31,2%
2,5 ng/mL	34,1	3,3	9,9%	34,1	4,1	12,0%
3,75 ng/mL	52,3	3,9	7,6%	52,3	5,0	9,7%
5 ng/mL	71,9	3,2	4,5%	71,9	4,5	6,3%
6,25 ng/mL	92,5	3,4	3,6%	92,5	4,1	4,4%
7,5 ng/mL	115,2	4,1	3,6%	115,2	4,7	4,1%
8,75 ng/mL	132,6	3,7	2,8%	132,6	4,3	3,2%
10 ng/mL	146,9	3,3	2,3%	146,9	4,0	2,7%

Análisis cualitativos: Se evaluaron las siguientes concentraciones. Los resultados cualitativos típicos (medidos por ΔOD, mAU) son los siguientes:

Corte de 5 ng/mL		Dentro de la serie (N=22)		De serie a serie (N=88)	
Concentración	% de corte	N.° de muestras	Resultado EIA	N.° de muestras	Resultado EIA
0 ng/mL	0%	22	22 Neg	88	88 Neg
1,25 ng/mL	25%	22	22 Neg	88	88 Neg
2,5 ng/mL	50%	22	22 Neg	88	88 Neg
3,75 ng/mL	75%	22	22 Neg	88	88 Neg
5 ng/mL	100%	22	20 Neg/ 2 Pos	88	62 Neg/ 26 Pos
6,25 ng/mL	125%	22	22 Pos	88	88 Pos
7,5 ng/mL	150%	22	22 Pos	88	88 Pos
8,75 ng/mL	175%	22	22 Pos	88	88 Pos
10 ng/mL	200%	22	22 Pos	88	88 Pos

Precisión: Ciento un (101) muestras de orina clínica inalteradas se probaron con el inmunoensayo LZI de enzimas de fentanilo y se confirmaron por LC/MS. Las muestras con una concentración de norfentanilo mayor de 5 ng/ml por LC/MS se definen como positivos y las muestras con concentraciones de norfentanilo por debajo de 5 ng/ml por LC/MS se definen como negativas en la tabla siguiente. Las muestras cercanas al corte se definen como ± el 50% del valor de corte. Los resultados de la correlación se resumen de la siguiente manera:

Estudio de precisión semicuantitativa:

Corte de 5 ng/mL	Neg	< 50% del corte	Neg cerca del corte	Pos cerca del corte	Pos alto	% Acuerdo.
Positivo	0	1*	6**	8	41	100,0%
Negativa	21	19	5	0	0	86,5%

La tabla siguiente resume los resultados de las muestras discordantes:

Corte de 5 ng/mL	Norfentanilo LC/MS (ng/mL)	LC/MS	LZI EIA (ng/mL)	LZI EIA
38*	1,5	Neg	6,1	Pos
44**	3,0	Neg	6,0	Pos
46**	3,3	Neg	9,6	Pos
47**	3,5	Neg	14,0	Pos
48**	3,8	Neg	18,5	Pos
50**	4,2	Neg	9,6	Pos
52**	4,6	Neg	15,7	Pos

Estudio de precisión cualitativa:

Corte de 5 ng/mL	Neg	< 50% del corte	Neg cerca del corte	Pos cerca del corte	Pos alto	% Acuerdo.
Positivo	0	1*	6**	8	41	100,0%
Negativa	21	19	5	0	0	86,5%

La tabla siguiente resume los resultados de las muestras discordantes:

Corte de 5 ng/mL	Norfentanilo LC/MS (ng/mL)	LC/MS	LZI EIA (mAU)	Valor de corte (mAU)	LZI EIA
38*	1,5	Neg	76,7	68,5	Pos
44**	3,0	Neg	82,2	64,1	Pos
46**	3,3	Neg	121,9	68,5	Pos
47**	3,5	Neg	151,4	64,0	Pos
48**	3,8	Neg	192,4	64,0	Pos
50**	4,2	Neg	115,8	63,1	Pos
52**	4,6	Neg	162,2	68,5	Pos

Especificidad: Se probó la reactividad cruzada con el ensayo de varias sustancias potencialmente interferentes. Los compuestos de prueba se adicionaron a la matriz del calibrador de orina libre de drogas a varias concentraciones y se evaluaron contra el calibrador de corte.
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 del calibrador de corte (como negativa). Los compuestos probados a alta concentración con resultado por debajo del valor de corte se indicaron como No Detectado (ND).

Fentanilo y metabolitos:

Compuesto	Concentración de prueba (ng/mL)	% de reactividad cruzada	Resultado
Fentanilo	3,2	156,25%	Positivo
Norfentanilo	5	100,0%	Positivo

Compuestos estructuralmente relacionados:

Compuesto	Concentración de prueba (ng/mL)	% de reactividad cruzada	Resultado
4-Fluoro-isobutiril fentanilo	35	14,29%	Pos
9-Hidroxirisperidona	100.000	0,01%	Neg
Acetil fentanilo	7	71,43%	Pos
Acetil norfentanilo	100	5,00%	Pos
Acril fentanilo	3,5	142,86%	Pos
Alfentanilo	100.000	0,01%	Neg
Butiril fentanilo	3,5	142,86%	Pos
Butiril norfentanilo	35	14,29%	Pos
Carfentanil oxalato	100.000	0,01%	Neg
Cis-d, I 3-Metilfentanilo	8,5	58,82%	Pos
Ciclopropil norfentanilo	20	25,00%	Pos
Despropionilfentanilo (4-ANPP)	100.000	0,01%	Neg
Furanil fentanilo	6	81,97%	Pos
Furanil norfentanilo	180	2,78%	Pos
(±)-β-Hidroxitiofentanilo	5	100,00%	Po
Isobutiril fentanilo	20	25,00%	Pos
Isobutiril norfentanilo	400	1,25%	Pos
Labetalol hidrocloruro	100.000	0,01%	Neg
Metoxiacetil fentanilo	3,5	142,86%	Pos
MT-45	100.000	0,01%	Neg
N-bencilo furanil norfentanilo	12	41,67%	Pos
N-bencilo para-fluoro norfentanilo	4,2	119,05%	Pos
Norcarfentanil oxalato	100.000	0,01%	Neg
Ocfentanil	3,5	142,86%	Pos
Para-fluorobutirilo fentanilo (P-FBF)	5,5	90,91%	Pos
para-Fluorofentanilo	3,1	163,93%	Pos
Remifentanilo	100.000	0,01%	Neg
Risperidona	100.000	0,01%	Neg
Sufentanil	100.000	0,01%	Neg
Fentanilo de tienilo	3,5	142,86%	Pos
Tiofentanilo	3,2	156,25%	Pos
Trans-d, I 3-Metilfentanilo	6	83,33%	Pos
Trazodona	100.000	0,01%	Neg
U-47700	100.000	0,01%	Neg
Valeril fentanilo	95	5,26%	Pos
ω-1-Hidroxi Fentanilo	320	1,56%	Pos

Compuestos estructuralmente no relacionados:

Compuesto	Adicionado [ ] (ng/mL)	Concentración de norfentanilo adicionada		
		0 ng/mL	Control de 3,75 ng/ml	Control de 6,25 ng/ml
(1S,2S)-(+)Pseudoefedrina	100.000	ND	Neg	Pos
6-Acetilmorfina	10.000	ND	Neg	Pos
Acetaminofén	100.000	ND	Neg	Pos
Ácido acetilsalicílico	100.000	ND	Neg	Pos
Amitriptilina	100.000	ND	Neg	Pos
Besilato de amlodipino	100.000	ND	Neg	Pos
Amoxicilina	100.000	ND	Neg	Pos
Atorvastatina	20.000	ND	Neg	Pos
Benzoilecgonina	100.000	ND	Neg	Pos
Buprenorfina	100.000	ND	Neg	Pos
Bupropión	100.000	ND	Neg	Pos
Cafeína	100.000	ND	Neg	Pos
Carbamazepina	100.000	ND	Neg	Pos
Cetirizina	100.000	ND	Neg	Pos
Clorfeniramina	100.000	ND	Neg	Pos
Clorpromazina	100.000	ND	Neg	Pos
Clomipramina	100.000	ND	Neg	Pos
Codeína	100.000	ND	Neg	Pos
d-anfetamina	100.000	ND	Neg	Pos
Desipramina	100.000	ND	Neg	Pos
Dextrometorfano	40.000	Pos	Pos	Pos
Difenhidramina	100.000	ND	Neg	Pos
d-metanfetamina	100.000	ND	Neg	Pos
Duloxetina	100.000	ND	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	100.000	ND	Neg	Pos
Lisinopril	100.000	ND	Neg	Pos
Loratadina	100.000	ND	Neg	Pos
Losartán	10.000	ND	Neg	Pos
l-Tiroxina	10.000	ND	Neg	Pos
MDA (3,4-metilendioxianfetamina)	100.000	ND	Neg	Pos
MDEA	100.000	ND	Neg	Pos
MDA (3,4-metilendioxi-metanfetamina)	100.000	ND	Neg	Pos
Meperidina	100.000	ND	Neg	Pos
Mentformina	100.000	ND	Neg	Pos
Metadona	100.000	ND	Neg	Pos
Metoprolol	100.000	ND	Neg	Pos
Morfina	100.000	ND	Neg	Pos
Nicotina	100.000	ND	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
Fenciclidina (PCP)	100.000	ND	Neg	Pos
Fenobarbital	100.000	ND	Neg	Pos
Quetiapina	100.000	ND	Neg	Pos
Ranitidina	100.000	ND	Neg	Pos
Salbutamol (Albuterol)	100.000	ND	Neg	Pos
Sertralina	100.000	ND	Neg	Pos
THC-COOH (11-Nor-Delta-9-THC-9-ácido carboxílico)	100.000	ND	Neg	Pos
Tramadol	100.000	ND	Neg	Pos
Zolpidem	10.000	ND	Neg	Pos

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

El siguiente compuesto sin relación estructural que mostró interferencia en ±25% de las concentraciones de corte se adicionó entonces en orina humana negativa a ±50% de las concentraciones de corte (2,5 ng/ml y 7,5 ng/ml) para el análisis. Se siguió observando interferencia con el dextrometorfán. Los resultados de la correlación se resumen en la siguiente tabla:

Compuesto	Adicionado [ ] (ng/mL)	Concentración de norfentanilo adicionada		
		0 ng/mL	2,5 ng/mL	7,5 ng/mL
Dextrometorfano	40.000	Pos	Pos	Pos

Estudio de interferencia de compuestos endógenos y conservantes:
Los siguientes compuestos endógenos se adicionaron a orina humana negativa agrupada y los dos niveles de controles (3,75 ng/ml y 6,25 ng/ml) para el análisis. La solución adicionada se evaluó contra el calibrador de corte.

Se observó interferencia con el ácido bórico. No hubo ninguna otra interferencia relevante con estos compuestos en concentraciones fisiológicamente relevantes, ya que todas las muestras adicionadas dieron los resultados positivos/negativos preliminares correspondientes contra el valor de corte de 5 ng/ml. Los resultados de la correlación se resumen en la siguiente tabla:

Sustancia endógena	Adicionada [ ] (mg/dl)	Concentración de norfentanilo adicionada		
		0 ng/mL	Control de 3,75 ng/ml	Control de 6,25 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 (CaCl2)	300	Neg	Neg	Pos
Ácido cítrico (pH 3)	800	Neg	Neg	Neg
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
Albúmina de suero humano	500	Neg	Neg	Pos
Ácido oxálico	100	Neg	Neg	Pos
Cloruro de potasio	6000	Neg	Neg	Neg
Riboflavina	7,5	Neg	Neg	Pos
Urea	6000	Neg	Neg	Pos
Ácido úrico	10	Neg	Neg	Pos
Azida de sodio	1000	Neg	Neg	Pos
Cloruro de sodio	6000	Neg	Neg	Pos

Estudio de interferencia de compuestos endógenos y conservantes, continuación:
El siguiente compuesto endógeno que mostró interferencia en ±25% de las concentraciones de corte se adicionó entonces en orina negativa y a ±50% de las concentraciones de corte (2,5 ng/ml y 7,5 ng/ml) para el análisis.
Todavía se observó interferencia con el ácido bórico a 1% p/v. Los resultados de la correlación se resumen en la siguiente tabla:

Sustancia endógena	Adicionada [ ] (mg/dL)	Concentración de norfentanilo adicionada		
		0 ng/mL	2,5 ng/mL	7,5 ng/mL
Ácido bórico	1000	Neg	Neg	Neg
Ácido cítrico (pH 3)	800	Neg	Neg	Pos
Cloruro de potasio	6000	Neg	Neg	Pos

Estudio de interferencia de pH: La orina negativa y la orina adicionadas con analito a los dos niveles de controles (3,75 ng/ml y 6,25 ng/ml) se ajustaron a los siguientes niveles de pH y se analizaron mediante el ensayo. Las soluciones de pH ajustado se evaluaron con respecto al calibrador de corte.
No se observó interferencia relevante con estos niveles de pH, ya que todas las muestras de pH ajustado dieron resultados positivos/negativos correspondientes contra el valor de corte de 5 ng/ml. Los resultados de la correlación se resumen en la siguiente tabla:

pH	Concentración de norfentanilo adicionada		
	0 ng/mL	Control de 3,75 ng/ml	Control de 6,25 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 1.003 a 1.028 en tres porciones cada una y se dejaron sin adicionar o se adicionaron más hasta una concentración final de norfentanilo ya sea de 3,75 o 6,25 ng/ml (las concentraciones de control negativa y positiva, respectivamente). Estas muestras se evaluaron entonces en modos semicuantitativos y cualitativos. No se observó ninguna interferencia.

Reactivo de vial abierto y estabilidad del calibrador o control: Se han obtenido datos en tiempo real para estudios de estabilidad del reactivo y el calibrador/control de vial abierto a temperatura fría (2-8 °C) hasta el día 736. Los resultados de los estudios de vial abierto indican que la degradación es mínima hasta el día 736 y, sobre la base de los datos en tiempo real, sugiere una estabilidad de vial abierto de hasta 24 meses. Los reactivos y calibradores/controles de vial abierto deben almacenarse a 2-8 °C para ofrecer una vida útil máxima.

Calibrador de vial cerrado/estabilidad de control: Se han obtenido datos en tiempo real para estudios de estabilidad de calibrador/control de vial abierto a temperatura fría (2-8 °C) hasta el día 736. Los resultados de los estudios de viales cerrados indican que la degradación es mínima a temperatura fría (2-8 °C) hasta el día 736 en comparación con el día 1. Los calibradores/controles de vial cerrado deben almacenarse a 2-8 °C para ofrecer una vida útil máxima.

Símbolos utilizados

EC REP	Representante autorizado	LOT	Número de lote
	Riesgos biológicos		Fabricante
CE	Marca de la CE	REAGENT 1	Reactivo de anticuerpos/sustrato, R_1
	Consulte las instrucciones de uso	REAGENT 2	Reactivo conjugado de enzimas-drogas, R_2
CONTENTS	Contenido	REF	Número de referencia
COO	País de origen	SDS	Hoja de datos de seguridad
	Año de fabricación		Límites de temperatura
GTIN	Número mundial de artículo comercial	T.K.	Número de kit de prueba
IVD	Dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*		Úsese antes de

Información adicional

Para obtener información más detallada sobre las series AU 8 y DxC 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

1. Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, 1986.
2. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, **23**(82):7920-7970 (2017).
3. Ikeda R., Pelton C. Diversion programs for impaired physicians. *West J Med*, **152**: 617-621 (1990).
4. Poklis A., Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. Clinical Toxicology, 33, 439–447 (1995).
5. Jaffe J.H., Martin W.R., Opioid analgesics and antagonists. In: Pharrnacological Basis of Therapeutics, 7th Ed. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. New York: MacMillian, 517 (1985).
6. Ellenhorn M.D., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J, Fentanyl, in: Ellenhorns Medical Toxicology, Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 416–420 (1997).
7. Atluri S., Sudarshan G., Manchikanti L., Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician*, 17, E119–E128 (2014).
8. McClain DA, Hug CC Jr., Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* **28**:106-114 (1980).
9. Hug C.C., Murphy M.R., Anesthesiology, 55 (1981) 369. T. Tateishi, A.J.J. Wood, F.P. Guengerich and M. Wood, Biochem. Pharmacol., 50 (1995) 1921.

Bibliografía, continuación

10. Baselt R.C., Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 10th edition. Biomedical Publications: Seal Beach, California; 846–849 (2014).
11. Baum R.M., New variety of street drugs poses growing problem. *Chem. Eng News* Sep **9**:7-16 (1985).
12. Suzuki S., Inoue, T., New abused drug "China White". *Forensic Toxicol. News* **5**:5-12 (1987).
13. Heagy J.A., Identification of 4-propionoxy-4-phenyl-N-methylpiperidine. *Microgram* **15**: 181-186 (1982).
14. Poklis J., Poklis A., Wolf C., Hathaway C., Arbefeville E., Chrostowski L., Devers K., Hair L., Mainland M., Merves M., and Pearson J., *Journal of Analytical Toxicology*, **40**:703–708 (2016).
15. Backberg M., Beck O., Jonsson K.H., Helander A., Opioid intoxications involving butyryl fentanyl, 4-fluorobutyrfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project. *Clinical toxicology*, **53**:609–617 (2015).
16. EMCDDA. European Drug Report 2014: Trends and developments 2014. Available at: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_EN_TDAT14001ENN.pdf.
17. EMCDDA. (2015) New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015). Available at: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_235958_EN_TD0415135ENN.pdf.
18. Helander A., Backberg M., Hulten P., Al-Saffer Y., Beck O., Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from Swedish STRIDA project. Forensic Science International, **243**;23–29(2014).
19. Rubenstein K.E., Schneider R.S., Ullman E.F., Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun*, **47**: 846 (1972).
20. Sodium Azide. National Institute for Occupational Safety (NIOSH) Pocket Guide to Chemical Hazards Third Printing, September 2007. Available online at: https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html
21. Hammargren, W.R. and G.L. Henderson. Analyzing normetabolites of the Fentanyls by Gas Chromatography/Electron Capture Detection. *J. of Anal. Tox.* **12**:183-191 (1988).
22. Thevis, M., Geyer, H., Bahr, D., and W. Schänzer. Identification of fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil and their major metabolites in human urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry for doping control purposes. *Eur. J. Mass Spectrom.* **11**:419–427 (2005).
23. Gonzales, E., Ng, G., Pesce, A., West, C., West, R., Mikel, C., Latyshev, S., and P. Almazan. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80–85 (2013).

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/

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

EC REP

Representante europeo autorizado dentro de la UE:
CEpartner4U
Esdoornlaan 13
3951 DB Maarn
Países Bajos
www.cepartner4u.eu

© Junio de 2021, Rev. 1

Impreso en los EE.UU.