

CEDIA™ Buprenorphine Assay

thermo
scientific

IVD Para uso en diagnóstico in vitro

Rx Only

REF 10015658 (Kit Indiko de 3 x 17 mL)
100190 (Kit de 3 x 17 mL)
100240 (Kit de 65 mL)

Indicaciones de uso

El ensayo CEDIA™ Buprenorphine Assay es un inmunoensayo enzimático homogéneo para la determinación cualitativa o semicuantitativa de la presencia de buprenorfina en la orina humana con una concentración de corte de 5 ng/mL. El ensayo proporciona un procedimiento analítico sencillo y rápido para detectar buprenorfina en la orina humana.

El ensayo solamente proporciona un resultado analítico preliminar. Para confirmar el resultado analítico debe usarse un método químico alternativo más específico. El uso de la cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC/MS) es el método de confirmación preferido. Se deben tener en cuenta los criterios clínico y profesional en la interpretación de los resultados de las pruebas de detección de drogas obtenidos, especialmente tratándose de resultados preliminares.

Resumen y explicación de la prueba

La buprenorfina es un opiáceo analgésico semisintético derivado de la tebaína, un componente del opio. La buprenorfina se asemeja estructuralmente a la morfina, si bien presenta propiedades agonistas y antagonistas². La buprenorfina tiene un periodo de acción mayor que el de la morfina y se puede administrar de manera sublingual como analgésico. Subutex[®], una formulación de buprenorfina de una dosis superior, se utiliza de manera generalizada en Europa y en otras partes del mundo como tratamiento de sustitución para la adicción a los opiáceos³⁻⁵. La FDA ha aprobado el uso de Subutex y Suboxone[®], que contienen buprenorfina como principio activo, para el tratamiento de la dependencia a los opiáceos en EE. UU. Su potencia antagonista se ha descrito como equivalente a la de la naltrexona. Subutex y Suboxone son los primeros fármacos narcóticos disponibles según la ley de tratamiento del consumo abusivo de fármacos de EE. UU. (Drug Abuse Treatment Act [DATA]) de 2003 para el tratamiento de la dependencia a los opiáceos que puede prescribirse en EE. UU en la consulta de un médico⁶. También se ha demostrado que la buprenorfina tiene potencial adictivo y puede causar dependencia. Además, se ha registrado un número de fallecimientos debido a sobredosis con buprenorfina inyectada por vía intravenosa en combinación con otros fármacos psicotrópicos como las benzodiazepinas⁷. La buprenorfina es metabolizada principalmente por la N-desalquilación para formar norbuprenorfina y por conjugación para formar glucurónido de buprenorfina y glucurónido de norbuprenorfina⁸.

El ensayo CEDIA Buprenorphine Assay utiliza la tecnología del ADN recombinante (patente de EE. UU. n.º 4708929) para producir un sistema único de inmunoensayo enzimático homogéneo⁹. Este ensayo está basado en la enzima bacteriana β-galactosidasa, que ha sido manipulada mediante ingeniería genética para obtener dos fragmentos inactivos. Estos fragmentos se vuelven a asociar espontáneamente para formar la enzima totalmente activa que, en el formato del ensayo, escinde un sustrato, generando un cambio de color que se puede medir mediante espectrofotometría.

En el ensayo, el analito presente en la muestra compete con el analito conjugado con uno de los fragmentos inactivos (donador de la enzima) de la β-galactosidasa por el punto de unión del anticuerpo. Si el analito está presente en la muestra, se unirá al anticuerpo, dejando al fragmento enzimático inactivo libre para que forme la enzima activa. Si el analito no está presente en la muestra, el anticuerpo se unirá al analito conjugado con el fragmento inactivo, inhibiéndose la reasociación de los fragmentos inactivos de la β-galactosidasa y no se formará la enzima activa. La cantidad de enzima activa formada y el cambio resultante en la absorbancia son directamente proporcionales a la cantidad de analito presente en la muestra.

Reactivos

- Tampón de reconstitución del AE:** Sales del tampón, 0,35 mg/L de anticuerpo monoclonal anti-buprenorfina procedente de ratón, estabilizador y conservante
- 1a Reactivo del AE:** 0,171 g/L del aceptor de la enzima (microbiano), sales del tampón y un conservante.
- Tampón de reconstitución del DE:** Sales del tampón, estabilizadores y un conservante.
- 2a Reactivo del DE:** 25 µg/L de donador de la enzima (microbiano) conjugado con buprenorfina, 1,67 g/L clorofenol rojo-β-D-galactopiranosida, estabilizadores y un conservante.

Materiales adicionales necesarios no suministrados:

| REF | Descripción del kit |
|--------|--|
| 100241 | CEDIA Buprenorphine S1 Calibrator (0 ng/mL) |
| 100242 | CEDIA Buprenorphine S2 Calibrator (5 ng/mL) |
| 100243 | CEDIA Buprenorphine S3 Calibrator (20 ng/mL) |
| 100244 | CEDIA Buprenorphine S4 Calibrator (50 ng/mL) |
| 100245 | CEDIA Buprenorphine S5 Calibrator (75 ng/mL) |
| 100246 | CEDIA Buprenorphine Low and High Controls: |

⚠ Precauciones y advertencias

PELIGRO: El reactivo en polvo contiene albúmina sérica bovina (BSA) en una concentración de ≤ 56 % p/p y de ≤ 2 % p/p de azida sódica. El reactivo líquido contiene ≤ 1,0 % de suero bovino, ≤ 0,3 % de azida sódica y ≤ 0,1 % de anticuerpos específicos de la sustancia (ratón).

H317 - Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H334 - Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias si se inhala.

EUH032 - En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.

Evitar respirar polvos, humos, gases, nieblas, vapores ni aerosoles. La ropa de trabajo contaminada no debe salir del lugar de trabajo. Llevar guantes de protección/gafas/máscara de protección. En caso de ventilación insuficiente, llevar equipo de protección respiratoria. En caso de contacto con la piel: Lavar con abundante agua y jabón. EN CASO DE INHALACIÓN: Si la víctima respira con dificultad, haga que salga al exterior y manténgala en reposo en una posición en la que respire con comodidad. En caso de irritación o erupción: Consultar a un médico. En caso de síntomas respiratorios: Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico. Lavar la ropa contaminada antes de volverla a usar. Eliminar el contenido/ el recipiente en un lugar que esté en conformidad con las normativas locales, regionales, nacionales e internacionales.

Preparación y almacenamiento de los reactivos

Para preparar las soluciones para los analizadores Hitachi, consulte la sección que viene a continuación. Para todos los demás analizadores, consulte la hoja de aplicación específica del analizador.

Saque el kit del lugar de almacenamiento refrigerado (2-8 °C) justo antes de la preparación de las soluciones. Prepare las soluciones en el siguiente orden para minimizar la posible contaminación.

Solución R2 del donador de la enzima: Conecte el frasco 2a (reactivo del DE) al frasco 2 (tampón de reconstitución del DE) empleando uno de los adaptadores incluidos. Mezcle cuidadosamente por inversión y asegúrese de que todo el material liofilizado del frasco 2a se transfiera al frasco 2. Evite la formación de espuma. Desconecte el frasco 2a y el adaptador del frasco 2 y deséchelos. Tape el frasco 2 y déjelo reposar durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente (15-25 °C). Vuelva a mezclar. Anote la fecha de la disolución en la etiqueta del frasco. Coloque el frasco directamente en el compartimento del reactivo del analizador o en un lugar para almacenamiento refrigerado (2-8 °C) y déjelo reposar 30 minutos antes de utilizarlo.

Solución R1 del aceptor de la enzima: Conecte el frasco 1a (reactivo del AE) al frasco 1 (tampón del AE) empleando uno de los adaptadores incluidos. Mezcle cuidadosamente por inversión y asegúrese de que todo el material liofilizado del frasco 1a se transfiera al frasco 1. Evite la formación de espuma. Desconecte el frasco 1a y el adaptador del frasco 1 y deséchelos. Tape el frasco 1 y déjelo reposar durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente (15-25 °C). Vuelva a mezclar. Anote la fecha de la disolución en la etiqueta del frasco. Coloque el frasco directamente en el compartimento del reactivo del analizador o en un lugar para almacenamiento refrigerado (2-8 °C) y déjelo reposar 30 minutos antes de utilizarlo.

NOTA 1: Los componentes suministrados en este kit se han diseñado para su empleo como unidad integral. No mezcle componentes de lotes distintos.

NOTA 2: Para evitar la contaminación cruzada entre reactivos, coloque el tapón de cada reactivo en la botella que le corresponda. La solución R2 (donador de la enzima) debe ser de color naranja amarillento. Un color rojo o morado indica que el reactivo está contaminado y se debe desechar.

NOTA 3: Antes de realizar el ensayo, las soluciones R1 y R2 deben estar a la temperatura de almacenamiento del compartimento del reactivo del analizador. Consulte la hoja de aplicación específica del analizador para obtener información adicional.

NOTA 4: Analizadores Hitachi 911 y 917

Si el analizador no puede leer el código de barras, puede escribir con el teclado la secuencia numérica de la etiqueta de código de barras.

Condiciones de almacenamiento

Almacene los reactivos CEDIA Buprenorphine a una temperatura de 2 °C a 8 °C. **NO LOS CONGELE.**

Para garantizar la estabilidad de los componentes sin abrir, consulte la fecha de caducidad en la caja o en las etiquetas de los frascos.

Para garantizar la estabilidad del reactivo del AE reconstituido, protéjalo de una exposición prolongada y continua a una luz brillante.

Solución R1: 60 días refrigerada en el analizador o a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

Solución R2: 60 días refrigerada en el analizador o a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

Obtención y preparación de muestras

Recoja las muestras de orina en recipientes de plástico o de vidrio. Se recomienda realizar pruebas de muestras de orina reciente. Debe extremarse el cuidado para mantener la integridad química de la muestra de orina desde el momento de su recogida hasta el del ensayo.

Las muestras mantenidas a temperatura ambiente que no se analicen en los 8 días¹⁰ posteriores a su llegada al laboratorio deben conservarse en una unidad de refrigeración segura entre 2 °C y 8 °C durante hasta 30 días^{11,12}. Para almacenarlas durante más tiempo antes del análisis o para la retención de muestras después del análisis, las muestras de orina deben almacenarse a -20 °C¹³. Estudios realizados demuestran que los analitos de buprenorfina en la orina son estables a -20 °C durante hasta 85 días¹³.

Los laboratorios que sigan las directrices obligatorias de la SAMHSA deben cumplir los requisitos de la SAMHSA sobre almacenamiento refrigerado a corto plazo y almacenamiento a largo plazo¹⁴.

Para proteger la integridad de la muestra, no induzca la formación de espuma y evite la congelación y descongelación repetidas. Debe hacerse todo lo posible para mantener las muestras pipeteadas libres de residuos macroscópicos. Se recomienda que las muestras muy turbias se centrifuguen antes del análisis. Las muestras congeladas deben descongelarse y mezclarse antes del análisis. La adulteración de las muestras de orina puede generar resultados erróneos. Si sospecha que la muestra puede estar adulterada, obtenga otra muestra y envíe ambas al laboratorio para su análisis.

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

Procedimiento de ensayo

El ensayo CEDIA Buprenorphine Assay está diseñado para ser usado en analizadores clínicos automatizados capaces de mantener una temperatura constante, pipetear, mezclar reactivos, medir índices enzimáticos a una absorbancia de 660 nm y cronometrar la reacción. En los archivos de Microgenics Corporation, perteneciente a Thermo Fisher Scientific, existe información específica sobre el rendimiento de la aplicación. Si desea conocer la configuración de los parámetros de aplicación del analizador, consulte el disquete de aplicación correspondiente, la hoja de transferencia con código de barras o la hoja de aplicación específica del instrumento disponible en Microgenics Corporation. No se ofrece garantía sobre el rendimiento de aplicaciones no obtenidas de Microgenics Corporation, que deberán ser definidas por el usuario.

Calibradores y controles

Las concentraciones aproximadas de buprenorfina de cada uno de los cinco calibradores y de los dos controles usados con el ensayo CEDIA Buprenorphine Assay son las siguientes:

- S1:** CEDIA Buprenorphine Calibrator (0 ng/mL)
- S2:** CEDIA Buprenorphine Calibrator (5 ng/mL)
- S3:** CEDIA Buprenorphine Calibrator (20 ng/mL)
- S4:** CEDIA Buprenorphine Calibrator (50 ng/mL)
- S5:** CEDIA Buprenorphine Calibrator (75 ng/mL)
- C1:** CEDIA Buprenorphine Low Control (3 ng/mL)
- C2:** CEDIA Buprenorphine High Control (7 ng/mL)

Frecuencia de calibración

Se recomienda la recalibración

- Después del cambio del frasco de reactivo
- Después del cambio del lote del calibrador o del reactivo
- Después de realizar el mantenimiento del instrumento
- Siempre que lo requieran los procedimientos de control de calidad

Consulte a continuación las recomendaciones de frecuencia de calibración para los analizadores Hitachi. Si desea conocer las recomendaciones de otros analizadores, consulte la hoja de aplicación específica de cada instrumento.

Intervalo recogido en los informes

El ensayo CEDIA Buprenorphine Assay está diseñado para el análisis semicuantitativo en el intervalo entre 5 ng/mL, el calibrador inferior del ensayo que contenga buprenorfina, y el valor del calibrador S5.

La concentración mínima detectable de Buprenorphine Assay es 1,25 ng/mL.

Muestras fuera de rango

Las muestras con una concentración superior a la del calibrador S5 pueden considerarse como mayores que el valor del calibrador alto o puede diluirse una parte de muestra con una parte de calibrador negativo y repetir el análisis para diluciones de hasta 1:100.

El valor obtenido en la repetición del análisis debería ser el siguiente:

Valor real = (factores de dilución x valor diluido) - concentración del calibrador negativo

Las muestras con valores inferiores a la concentración de corte se deben considerar negativas.

Control de calidad

Cada laboratorio deberá establecer una frecuencia de control propia.

Las buenas prácticas de laboratorio sugieren que se deben analizar al menos dos niveles de controles de calidad (uno por debajo y otro por encima de valor de corte del ensayo) todos los días que se analicen muestras de pacientes y siempre que se lleve a cabo una calibración. Se han de supervisar los valores de control para observar las tendencias o desviaciones. Si se detectan tendencias o desviaciones, o si las dosis de control no se recuperan dentro del intervalo especificado, revise todos los parámetros de funcionamiento. Póngase en contacto con el servicio de asistencia al cliente si necesita más ayuda y recomendaciones sobre el material de control adecuado. Todos los requisitos de control de calidad se ajustarán a las normas o a los requisitos de acreditación locales, regionales o nacionales.

NOTA: Vuelva a realizar el ensayo de control de objetivos y rangos cada vez que se cambie el lote del reactivo.

Cálculo

Consulte el manual del operador correspondiente o el protocolo de aplicación específico del analizador para obtener información detallada sobre los cálculos.

Limitaciones

1. Es posible que otras sustancias o factores distintos a los analizados en el estudio de especificidad interfieran en la prueba y provoquen resultados incorrectos.
2. Un resultado positivo de CEDIA Buprenorphine Assay indica únicamente la presencia de buprenorfina o de un reactante cruzado y no se relaciona necesariamente con el alcance de los efectos fisiológicos y psicológicos. Es posible que con el resultado de un ensayo no se pueda distinguir entre el uso terapéutico o el consumo abusivo de la buprenorfina.
3. Las características de rendimiento para la eficacia del ensayo CEDIA Buprenorphine Assay no se han establecido con líquidos corporales distintos a la orina humana.
4. Debe tenerse cuidado al presentar los resultados, ya que existen muchos factores, como la ingesta de líquidos u otros factores biológicos, que pueden influir en el resultado de un análisis de orina.
5. Se validó el ensayo CEDIA Buprenorphine Assay en analizadores que empleaban un lavado integral de células. Si su analizador no cuenta con un lavado integral de células, póngase en contacto con el representante local de Thermo Fisher Scientific.

Resultados y valores esperados

Los datos publicados pueden utilizarse como referencia para los valores terapéuticos y tóxicos hasta que el laboratorio establezca sus propios intervalos. Los resultados obtenidos en su laboratorio pueden diferir de estos datos.

Resultados cualitativos

El calibrador de valor de corte de CEDIA Buprenorphine Assay (5 ng/mL) se utiliza como referencia para distinguir entre muestras positivas y negativas. Las muestras con una variación en los valores de absorbancia (A) mayor o igual que el valor obtenido con el calibrador de valor de corte se consideran positivas. Por el contrario, una muestra que presente una absorbancia menor que el calibrador de valor de corte se considera negativa. Consulte la hoja de aplicación específica del analizador para obtener información adicional.

Resultados semicuantitativos

El uso de todos los calibradores de CEDIA Buprenorphine Assay permite la estimación de la concentración relativa de buprenorfina en la orina. La concentración aproximada de buprenorfina en una muestra se puede obtener comparando la absorbancia observada en la muestra con la curva de calibración estándar, e interpolando la concentración estimada. Cuando la concentración estimada de la muestra es superior al calibrador más alto, la muestra se puede diluir con un calibrador negativo y volver a analizarse como se ha descrito anteriormente. Debe tenerse cuidado al presentar los resultados, ya que existen muchos factores, como la ingesta de líquidos u otros factores biológicos, que pueden influir en el resultado de un análisis de orina. El ensayo se puede realizar en modo semicuantitativo para la estimación de las diluciones para la confirmación mediante GC/MS o con fines de control de calidad.

Características de rendimiento específicas

Los resultados de rendimiento obtenidos en el analizador Hitachi 717 se muestran a continuación¹¹. Los resultados obtenidos en su laboratorio pueden diferir de estos datos. Para obtener más información sobre el funcionamiento concreto de un analizador, consulte el protocolo de aplicación específico del analizador.

Sensibilidad

La concentración mínima detectable de CEDIA Buprenorphine Assay en el analizador Hitachi 717 es de 1,25 ng/mL.

Límites de detección

El límite de detección (promedio+3 DE de 21 muestras de orina sin buprenorfina) de CEDIA Buprenorphine Assay es de 1,25 ng/mL.

Precisión

En los estudios de precisión realizados usando un protocolo NCCLS modificado con controles y reactivos envasados en el analizador Hitachi 717 se obtuvieron los siguientes resultados en ng/mL.

| | Precisión intraensayo | | | Precisión interensayo | | |
|-------------------|-----------------------|-------|------|-----------------------|-------|------|
| | Baja | Media | Alta | Baja | Media | Alta |
| n | 120 | 120 | 120 | 120 | 120 | 120 |
| \bar{x} (ng/mL) | 4,4 | 6,8 | 36,5 | 4,4 | 6,8 | 36,5 |
| DE (ng/mL) | 0,3 | 0,3 | 1,0 | 0,2 | 0,3 | 1,4 |
| % CV | 5,7 | 3,9 | 2,6 | 5,0 | 3,8 | 4,0 |

Linealidad

Se diluyó en serie un grupo de orinas con una concentración alta de buprenorfina conocida en incrementos del 10 % (diluciones de 1:10 sucesivas) con un grupo de orinas humanas sin buprenorfina. Se determinó la concentración de cada una de las 10 diluciones resultantes y se calculó la recuperación porcentual como el cociente que resulta de dividir el valor observado entre el valor esperado. Los resultados que se indican a continuación demuestran que las concentraciones observadas de buprenorfina de las muestras diluidas en serie están dentro de los valores esperados ($\pm 10\%$). Al comparar los valores observados (y) y los esperados (x) con técnicas de ajuste de mínimos cuadrados, la ecuación de regresión observada ($y = 1,025x - 0,021$) y la correlación ($r = 0,9986$) apoyan la linealidad del ensayo con muestras diluidas sucesivamente que provienen de un único grupo con una concentración alta.

| Dilución (%) | Valor esperado (ng/mL) | Valor observado (ng/mL) | Recuperación (%) |
|--------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| 0 | 0,0 | 0,8 | - |
| 10 | 7,7 | 8,1 | 105,1 |
| 20 | 15,3 | 15,1 | 98,6 |
| 30 | 23,0 | 22,0 | 95,5 |
| 40 | 30,6 | 30,3 | 98,7 |
| 50 | 38,3 | 38,6 | 100,8 |
| 60 | 46,0 | 48,7 | 105,9 |
| 70 | 53,6 | 57,6 | 107,4 |
| 80 | 61,3 | 63,7 | 103,9 |
| 90 | 68,9 | 70,2 | 101,8 |
| 100 | 76,6 | 76,6 | 100,0 |

Caracterización de corte

Se enriqueció un grupo de orinas humanas sin buprenorfina con una solución madre con una concentración alta de buprenorfina para producir dos conjuntos de 21 muestras cada uno; un conjunto con una concentración de buprenorfina del 25 % superior (6,25 ng/mL) y el otro el 25 % inferior (3,75 ng/mL) al valor de corte del ensayo de 5 ng de buprenorfina/mL. Se analizaron los dos conjuntos con 21 alícuotas con CEDIA Buprenorphine Assay. La caracterización del valor de corte se considera aceptable si la concentración de buprenorfina observada en el 95 % de las 21 muestras de cada uno de los dos conjuntos analizados fue superior o inferior a la concentración observada en el calibrador de corte de 5 ng/mL. Como se muestra en la siguiente tabla, la concentración de buprenorfina observada de todas las muestras fue adecuadamente superior o inferior a la concentración de 5,4 ng buprenorfina/mL observada en el calibrador de corte de 5 ng/mL.

| Muestra | Alicuota baja | Alicuota alta |
|----------------|---------------------|---------------------|
| | 3,75 ng/mL (- 25 %) | 6,25 ng/mL (+ 25 %) |
| Dosis media | 3,7 | 6,6 |
| DE | 0,2 | 0,2 |
| % CV | 6,6 | 2,5 |
| Dosis de corte | 5,4 | 5,4 |

Especificidad

Interferencia con sustancias endógenas

Las posibles interferencias de sustancias fisiológicas endógenas en la recuperación de la buprenorfina con CEDIA Buprenorphine Assay se evaluaron añadiendo cantidades conocidas de sustancias potencialmente interferentes a las muestras de orina con una concentración de buprenorfina conocida. Se determinó la concentración de buprenorfina para cada muestra (la sustancia y la concentración final se recogen en la tabla siguiente) y la recuperación porcentual se calculó como el cociente que resulta de dividir el valor enriquecido entre el valor de control. Los resultados que se indican a continuación demuestran que las concentraciones observadas de buprenorfina de las muestras enriquecidas están dentro de los valores de las muestras de control (± 10 %).

| Sustancia interferente | Concentración final | Dosis de control (ng/mL) | Concentración añadida (ng/mL) | % de control |
|------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------|
| Acetona | 1000 mg/dL | 5,2 | 5,1 | 98,1 |
| Ascorbato | 1500 mg/dL | 5,3 | 4,9 | 91,2 |
| Creatinina | 500 mg/dL | 5,5 | 5,6 | 101,8 |
| Galactosa | 10 mg/dL | 4,9 | 5,3 | 108,2 |
| γ -globulina* | 500 mg/dL | 5,5 | 5,2 | 93,4 |
| Glucosa | 1500 mg/dL | 5,3 | 4,9 | 93,0 |
| Hemoglobina | 300 mg/dL | 5,6 | 5,7 | 101,2 |
| NaCl | 6000 mg/dL | 5,7 | 5,7 | 100,0 |
| Ácido oxálico | 100 mg/dL | 5,6 | 5,8 | 103,0 |
| HSA* | 500 mg/dL | 5,9 | 5,7 | 97,2 |
| Urea | 2000 mg/dL | 5,4 | 5,1 | 93,5 |
| Riboflavina | 7,5 mg/dL | 5,6 | 5,1 | 91,7 |
| Etolol | 1000 mg/dL | 5,8 | 6,3 | 108,0 |

* γ - Globulina = gammaglobulina; HSA = albúmina de suero humano

Productos de degradación de la buprenorfina

Entre los posibles reactivos cruzados se incluyó buprenorfina-3- β -D glucurónido, norbuprenorfina y norbuprenorfina -3- β -D glucurónido. La posible reactividad cruzada se determinó añadiendo cantidades conocidas de cada reactante cruzado a las muestras de orina sin buprenorfina. Se determinó que un metabolito tuvo reactividad cruzada con la buprenorfina original si la recuperación observada de la muestra enriquecida con el metabolito era superior al 1 % de la concentración objetivo estimada. Como indican los resultados provistos, cuando las muestras preparadas se analizan con CEDIA Buprenorphine Assay, la buprenorfina 3- β -D-glucurónido presenta una reactividad cruzada de casi el 100 % con buprenorfina; por su parte, la norbuprenorfina y su glucurónido conjugado no mostraron indicios significativos de reactividad cruzada.

| | Objetivo (ng/mL) | Valor observado (ng/mL) | % de reactividad cruzada |
|-----------------|------------------|-------------------------|--------------------------|
| BG | 5 | 4,9 | 98 |
| | 20 | 19,3 | 97 |
| Norbuprenorfina | 1000 | 0,6 | < 0,015 |
| NG | 1000 | 0,1 | < 0,015 |

BG = buprenorfina-3- β -D glucurónido;
NG = Norbuprenorfina-3- β -D glucurónido.

Reactividad cruzada con sustancias farmacológicas

Se evaluó la posible reactividad cruzada de los fármacos administrados habitualmente junto a la buprenorfina añadiendo una concentración final de 100.000 ng/mL de cada sustancia a la orina sin buprenorfina. La diferencia observada en la cuantificación entre un control y la muestra con el fármaco añadido se utilizó para calcular la reactividad cruzada. Todos los compuestos farmacológicos evaluados se incluyen en la siguiente tabla y presentaron reactividad cruzada en < 0,015 % en el ensayo CEDIA Buprenorphine Assay.

| Compuesto | Concentración objetivo | Valor observado (ng/mL) | Reactividad cruzada (%) |
|------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Codeína | 100.000 | 14,80* | 0,01 |
| Codeína 6-glucurónido | 100.000 | 0,00 | 0,00 |
| Dextrometorfano | 100.000 | 1,20 | 0,00 |
| Dihidrocodeína | 100.000 | 11,40* | 0,01 |
| EDDP | 100.000 | 0,00 | 0,00 |
| EMDP | 100.000 | 0,00 | 0,00 |
| Heroína | 100.000 | 2,60 | 0,00 |
| Hidrocodona | 100.000 | 8,90* | 0,01 |
| Hidromorfona | 100.000 | 4,70 | 0,00 |
| Imipramina | 100.000 | 0,00 | 0,00 |
| LAAM | 100.000 | 0,30 | 0,00 |
| Levorfanol | 100.000 | 2,60 | 0,00 |
| Metadol | 100.000 | 0,50 | 0,00 |
| Alfa-metadol | 100.000 | 0,00 | 0,00 |
| Alfa-levo-acetilmetadol | 100.000 | 0,00 | 0,00 |
| Alfa-levo-noracetilmetadol | 100.000 | 0,00 | 0,00 |
| Alfa-levo-dinoracetilmetadol | 100.000 | 0,00 | 0,00 |
| Meriperidina | 100.000 | 2,30 | 0,00 |
| Metadona | 100.000 | 2,60 | 0,00 |
| 6-monoacetilmorfina | 100.000 | 3,80 | 0,00 |
| Morfina | 100.000 | 3,40 | 0,00 |
| Morfina 3-glucurónido | 100.000 | 3,20 | 0,00 |
| Morfina 6-glucurónido | 100.000 | 0,00 | 0,00 |
| Nalorfina | 100.000 | 86,70* | 0,09 |
| Naloxona | 100.000 | 3,50 | 0,00 |
| Naltrexona | 100.000 | 6,70* | 0,01 |
| Noroxicodona | 100.000 | 1,80 | 0,00 |
| Noroximorfina | 100.000 | 1,50 | 0,00 |
| Norpropoxifeno | 100.000 | 5,50* | 0,01 |
| Oximorfona | 100.000 | 1,40 | 0,00 |
| Oxicodona | 100.000 | 0,00 | 0,00 |

* Las concentraciones de 100 000 ng/mL o superiores darán como resultado una recuperación superior al valor de corte.

Precisión

Comparación de métodos: semicuantitativo

Se evaluó la relación entre las concentraciones de buprenorfina analizadas con los métodos CEDIA Buprenorphine y con cromatografía de gases/espectroscopia de masas usando técnicas de regresión lineal en 96 muestras de orina representativas del intervalo dinámico del ensayo (de 1,25 a 75,0 ng buprenorfina/mL). El coeficiente de correlación (*r*) de 0,988, así como los parámetros de regresión de mínimos cuadrados y Deming, mostrados en la tabla siguiente y la figura asociada, demuestran una excelente concordancia general sin sesgo entre los resultados del análisis CEDIA Buprenorphine (y) y GC/MS (x).

| | Deming | Mínimos cuadrados |
|----------|---------------------|---------------------|
| n | 96 | 96 |
| Ecuación | $y = 0,993x + 0,10$ | $y = 0,981x + 0,27$ |
| S.E.E. | 3,08 | 3,07 |
| r | 0,988 | 0,988 |

Comparación de métodos: cualitativo

Las mismas 96 muestras de orina descritas en la sección anterior se evaluaron también cualitativamente usando un umbral de 5 ng buprenorfina/mL como valor de corte para diferenciar un resultado del análisis positivo de uno negativo. En este análisis, todas las muestras con una concentración de buprenorfina superior o igual a 5 ng/mL (≥ 5 ng/mL) se definieron como positivas con ambos métodos; mientras que las concentraciones de 4,99 ng/mL o inferiores (< 5 ng/mL) se definieron como negativas. Los resultados que se muestran en la tabla VII-9 demuestran una excelente concordancia general del 99,0 % (95/96 = 98,95 %, con corrección de Yates $\chi^2 = 89,17$, $p < 0,0001$) entre GC/MS y CEDIA Buprenorphine Assay.

| | GC/MS positivo | GC/MS negativo | |
|----------------|----------------|----------------|----|
| CEDIA positivo | 45 | 1 | 46 |
| CEDIA negativo | 0 | 50 | 50 |
| | 45 | 51 | 96 |

Referencias

1. Hawks RL. Analytical methodology. In Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine testing for drugs of abuse. NIDA Research Monograph. 1986;73:30-41.
2. Baselt, RC: Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 5th edition. Chemical Toxicology Institute, Forster City, CA, 2000; pp 103-105.
3. Cirimele V, Kintz P, Lohner S, Ludes B.. Enzyme Immunoassay Validation for the Detection of Buprenorphine in Urine. J Anal Toxicol, 2003; 27:103-5.
4. Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, Pezawas L, Aschauer HN, Kasper S. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. Addiction 1999; 94:1337-47.
5. Strain EC, Stoller K, Walsh SL, Bigelow GE. Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. Psychopharmacology (Berl) 2000 Mar;148(4):374-83.
6. Opioid drugs in maintenance and detoxification treatment of opiate addiction; addition of buprenorphine and buprenorphine combination to list of approved opioid treatment medications. Interim final rule. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Department of Health and Human Services. Fed Regist 2003 May 22;68(99):27937-9.
7. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. J Anal Toxicol 1998 22:430-4.
8. Kronstad R, Selden T, Josefsen M. Analysis of buprenorphine, norbuprenorphine and their glucuronides in urine by liquid chromatography. J Anal Toxicol 2003; 27:464-70.
9. Henderson D, Friedman SB, Harris JD, et al., CEDIA, A new homogeneous immunoassay system. Clin. Chem. 1986;32(9):1637-1641.
10. Dixon, et al, Stability Study of Opioids and Benzodiazepines in Urine Sample by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Science and Technology*, (2015) 6:17
11. Datos archivados en Microgenics, perteneciente a Thermo Fisher Scientific, 2003.
12. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (Abril de 2007)
13. McCance-Katz, et al, The In-Vitro Glucuronidation of Buprenorphine and Norbuprenorphine Determined by Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28:245-251 (Abril de 2006)
14. *Notice of Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program: Final Guidelines; Federal Register*, Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA), (1994) 110 (9 de junio):11983

Glosario:

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 EE. UU.
Servicio de atención al cliente y
asistencia técnica en EE. UU.:
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany



Para obtener actualizaciones de prospectos, visite:
www.thermofisher.com/diagnostics

Otros países:

Póngase en contacto con su representante local de Thermo Fisher Scientific.