


ARK™ Fentanyl Assay








Lea atentamente el presente folleto ilustrativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo de fentanilo de ARK. Aténgase a las instrucciones que figuran en este folleto. Este ensayo es un método analítico fácil y rápido de cribado para la detección de fentanilo en la orina. No se garantizará la fiabilidad de los resultados del ensayo en caso de que no se observen las instrucciones de este folleto ilustrativo.

Atención al cliente

 **ARK Diagnostics, Inc.**
 48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 EE. UU.
 Tel.: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com

 
 Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP La Haya
 Países Bajos

Leyenda de los símbolos empleados

	Código del lote	 AAAA-MM-DD	Fecha de caducidad
	Nº de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Distintivo CE
	Consultar las instrucciones para el uso	 	Reactivo 1 / Reactivo 2
	Límite de temperatura		Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
Rx Only	Para uso exclusivo bajo prescripción médica		

© 2018, ARK Diagnostics, Inc.

Kit reactivo  5031-0001-00

Kit de reactivos  5031-0001-01

Kit de reactivos  5031-0001-02

1 Nombre

ARK™ Fentanyl Assay

2 Uso previsto

El Ensayo del fentanilo de ARK es un inmunoensayo destinado a determinar cualitativamente el fentanilo en la orina humana con una concentración de corte de 1,0 ng/ml. Este ensayo está previsto para su uso en laboratorios con analizadores químico-clínicos automatizados. Este dispositivo diagnóstico *in vitro* es para uso exclusivo bajo prescripción médica.

El Ensayo del fentanilo de ARK proporciona sólo un resultado analítico preliminar. Hay que utilizar un método químico alternativo más específico a fin de obtener un resultado analítico confirmado. La cromatografía de gases asociada a la espectrometría de masas (GC/MS) o la cromatografía líquida asociada a la espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) son los métodos preferidos de confirmación. Son necesarias las consideraciones clínicas y el juicio profesional como con cualquier ensayo de fármacos, en particular si el resultado de la prueba preliminar es positivo.

3 Resumen y explicación de la prueba

El fentanilo [N-(1-2-feniletíl)-4-piperidinil]-N-fenil-propanamida] es un analgésico narcótico opiáceo sintético similar a la morfina.¹ El fentanilo es 50-100 veces más potente que la morfina. Se prescribe para pacientes con dolor crónico y se utiliza para controlar el dolor después de la cirugía o para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer.² El fentanilo se prescribe en varias formas: por inyección (intravenosa o intramuscular), parche transdérmico³ y por vía oral (comprimidos transmucosa o recubiertos). Para el fentanilo existe riesgo de abuso, al igual que para otros opioides agonistas, ya sea de manera ilícita o de manera legal. Todos los pacientes que reciben opioides deberían ser controlados regularmente con atención por si presentaran eventuales síntomas de abuso o adicción.

El efecto del fentanilo es potente pero breve y, debido a su intensa acción euforizante, puede prestarse al abuso. Es muy peligroso sustituirlo ilícitamente por otros opioides por su potencia, y las sobredosis pueden provocar depresión respiratoria y la muerte.^{4,5} En Estados Unidos el fentanilo es una sustancia de la Lista II bajo la Ley de Sustancias Controladas.

El Ensayo del fentanilo de ARK detecta fentanilo en orina humana. La prueba no está concebida para distinguir entre el uso y el abuso del fentanilo. Para el fentanilo no existen niveles del fármaco en la orina uniformemente reconocidos.

El metabolismo primario del fentanilo lleva a la excreción urinaria de fentanilo y norfentanilo en función del tiempo.⁶⁻⁸ El tiempo de semivida del fentanilo puede variar entre 3 y 12 horas. El fentanilo es metabolizado exclusivamente por N-dealquilación e hidroxilación. Más del 90% de la dosis administrada es eliminada

en forma de norfentanilo y metabolitos hidroxilados. Menos del 7% de la dosis se excreta inalterada con la orina.

4 Principios del procedimiento

El Ensayo del fentanilo de ARK es una técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo utilizada para el análisis del compuesto específico en la orina humana. El Ensayo se basa en la competición entre el fármaco presente en la muestra y el fármaco marcado con la enzima recombinante glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (rG6PDH) a la hora de unirse al anticuerpo. Cuando el último se une al anticuerpo, la actividad enzimática disminuye. En presencia de fármaco de la muestra la actividad enzimática aumenta y es directamente proporcional a la concentración del fármaco. La enzima activa convierte la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en NADH en presencia de glucosa-6-fosfato (G6P), dando como resultado un cambio de absorbancia de medición espectrofotométrica. La G6PDH endógena no interfiere en los resultados porque la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana usada en el ensayo.

5 Reactivos

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5031-0001-00	ARK Fentanyl Assay Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpos policlonales de conejo al fentanilo, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 x 28 ml
	Reactivo R2 – Enzima Derivado del fentanilo marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa recombinante (rG6PDH), albúmina sérica bovina, tampón, azida sódica y estabilizantes	1 x 28 ml

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5031-0001-01	ARK Fentanyl Assay Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpos policlonales de conejo al fentanilo, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 x 115 ml
	Reactivo R2 – Enzima Derivado del fentanilo marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa recombinante (rG6PDH), albúmina sérica bovina, tampón, azida sódica y estabilizantes	1 x 115 ml

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5031-0001-02	ARK Fentanyl Assay Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpos policlonales de conejo al fentanilo, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 x 500 ml
	Reactivo R2 – Enzima Derivado del fentanilo marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa recombinante (rG6PDH), albúmina sérica bovina, tampón, azida sódica y estabilizantes	1 x 500 ml

Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo de fentanilo ARK se suministran en forma líquida, listos para el uso y pueden ser usados justo después de sacarlos del frigorífico. Cuando no se estén usando, los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C (36-46°F) de pie y con el tapón de rosca bien cerrado. Si se han almacenado correctamente a las condiciones indicadas, los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. No congelar los reactivos. Evitar la exposición prolongada a temperaturas superiores a los 32°C (90°F). **Un almacenamiento incorrecto de los reactivos puede comprometer el resultado del ensayo.**

Los productos ARK para el fentanilo contienen ≤0,09% de azida de sodio. Como medida de precaución, se debería enjuagar la tubería afectada y la instrumentación con agua abundante para prevenir la posible acumulación de azidas metálicas explosivas. No se requieren precauciones especiales a la hora de manejar los demás componentes del ensayo.

6 Advertencias y precauciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*. Para uso exclusivo bajo prescripción médica. *Atención: La Ley Federal autoriza la venta de este sistema solo por parte de un médico autorizado o por orden de él.*
- Los reactivos R1 y R2 se suministran juntos en un kit y no se deberían intercambiar con reactivos que lleven otro número de lote.
- No utilice los reactivos después de la fecha de caducidad.
- Los reactivos contienen ≤0,09% de azida de sodio.

7 Recogida de muestras y preparación para el análisis

- Se requiere orina humana. Tratar como material potencialmente infeccioso.
- Tomar las muestras usando recipientes y procedimientos estándares. Es importante preservar la integridad física y química de la muestra de orina desde el momento de su toma hasta el momento del ensayo (incluyendo el transporte). Se recomienda usar muestras de orina recientes.
- Tapar la muestra de orina inmediatamente después de su recogida, conservar refrigerada a 2-8° C (36-46° F) y ejecutar el ensayo dentro de 7

días. Si no es posible ejecutar el ensayo dentro de 7 días, congelar la muestra de orina a -20°C durante un máximo de 6 meses antes del análisis.^{9,10,11,12}

- Para preservar la integridad de la muestra, no provocar espuma y evitar los congelamientos y descongelamientos.
- Antes del análisis, descongelar completamente las muestras y mezclar bien.
- Antes de la prueba, centrifugar las muestras que sean muy turbias o presenten materia particulada visible.
- El rango de pH recomendado para las muestras de orina es de 4.0 – 11.0¹³.
- Tomar otra muestra para la prueba si se sospecha que la muestra haya sido adulterada. La adulteración de las muestras de orina puede afectar los resultados del ensayo.

8 Procedimiento

Material suministrado

Ensayo de fentanilo de ARK – **REF** 5031-0001-00, 5031-0001-01 o 5031-0001-02

Material requerido (se suministra por separado)

Calibrador A del fentanilo de ARK (negativo) – **REF** 5031-0002-01

Calibrador B del fentanilo de ARK (corte) – **REF** 5031-0002-02

Controles de calidad – Control de fentanilo de ARK – **REF** 5031-0003-00

Instrumentación

Antes del uso, puede ser necesario transferir los reactivos **R1** y **R2** a recipientes específicos del analizador en cuestión. Evitar la contaminación cruzada de **R1** y **R2**. Para el mantenimiento cotidiano correcto, consultar el manual de instrucciones del instrumento. Consulte la ficha de aplicación específica del analizador para programar el ensayo del fentanilo o póngase en contacto con nuestro servicio de atención al cliente.

Secuencia del ensayo

Para ejecutar o calibrar el ensayo, véase el manual específico del instrumento.

Resultados cualitativos

Use el Calibrador B de 1,0 ng/ml como calibrador de corte para distinguir entre las muestras positivas y las negativas. Ejecute los controles Alto y Bajo y Negativo y Positivo respectivamente. Anotar como Negativos los resultados de la prueba inferiores al valor de absorbancia (ΔA) del Calibrador de Corte. Anotar como Positivos los resultados iguales o superiores al valor de absorbancia (ΔA) del Calibrador de Corte.

Cuándo repetir la calibración

- Siempre que se vayan a utilizar reactivos de un nuevo lote
- Siempre que resulte necesario en base a los resultados del control de calidad
- Siempre que lo prevean los protocolos estándar de laboratorio

- La curva de calibración guardada se ha revelado efectiva para al menos 15 días (en base a los datos disponibles).

Control de calidad (QC) y Calibración

Los laboratorios deben establecer procedimientos QC para el Ensayo del fentanilo ARK. Todos los controles de calidad y las pruebas se deben ejecutar en cumplimiento de las normativas locales, regionales o nacionales y de los requisitos de acreditación.

Cada laboratorio debería fijar sus propios márgenes para cada nuevo lote de controles. Los resultados del control deberían caer dentro de los márgenes establecidos por los procedimientos y directivas de laboratorio. El Control de fentanilo de ARK está concebido para ser usado en el control de calidad del Ensayo de fentanilo de ARK.

El Control Bajo debería ser Negativo y el Control Alto debería ser Positivo en relación al calibrador de corte de 1,0 ng/ml.

9 Resultados y valores previstos

No es posible determinar la concentración efectiva de fentanilo. Se requiere un método de confirmación.

Análisis cualitativo – Resultados negativos

Una muestra que arroje un valor de absorbancia (ΔA) inferior al valor de absorbancia de corte del Calibrador B del fentanilo es interpretada como negativa, es decir, que la muestra no contiene fentanilo o el fentanilo está presente en una concentración por debajo del límite de corte de referencia utilizado para este ensayo.

Análisis cualitativo – Resultados positivos

Una muestra que arroje un valor de absorbancia (ΔA) igual o superior al valor de absorbancia de corte del Calibrador B del fentanilo es interpretada como positiva indicando pues presencia de fentanilo.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con el historial médico del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

10 Límites

- El ensayo ha sido concebido para ser usado solamente con orina humana.
- Los reactivos del Ensayo del fentanilo de ARK, los calibradores y los controles han sido desarrollados como productos asociados. No se garantiza el funcionamiento correcto si se utilizan productos sustitutos.
- Si el Ensayo del fentanilo de ARK arroja un resultado positivo significa únicamente que hay presencia de fentanilo, no hay necesariamente relación con efectos fisiológicos ni psicológicos.
- **No usar ácido bórico como conservante.**
- La interpretación de los resultados debe tener en cuenta que las concentraciones en la orina pueden variar mucho dependiendo de la toma de líquidos o ser influenciadas por otras variables biológicas.

- Habrá pues que interpretar con cautela los resultados del Ensayo del fentanilo de ARK si el paciente es tratado también con quinina o quinidina.
- Es posible que otras sustancias, diferentes a las testadas en el estudio de especificidad, interfieran en la prueba alterando los resultados.

11 Características de rendimiento específico

Las características de rendimiento siguientes fueron obtenidas con un analizador químico-clínico automático Beckman Coulter AU680[®] usando el Ensayo del fentanilo de ARK.

Precisión

Fue añadido fentanilo (0,00 - 2,00 ng/ml) a orina humana negativa, libre de fármaco. Cada nivel fue ensayado por cuadruplicado dos veces al día durante 20 días (N=160). Los resultados figuran en la tabla de abajo.

Orina humana (ng/ml)	Límite de corte relativo %	# de los resultados	Resultados
0,00	-100	160	160 Negativo
0,25	-75	160	160 Negativo
0,50	-50	160	160 Negativo
0,75	-25	160	160 Negativo
1,00	Límite de corte	160	97 Negativo; 63 Positivo
1,25	+25	160	160 Positivo
1,50	+50	160	160 Positivo
1,75	+75	160	160 Positivo
2,00	+100	160	160 Positivo

Especificidad analítica

Todos los compuestos probados fueron añadidos a orina humana negativa y sin fármaco.

La reactividad cruzada de los siguientes metabolitos y análogos estructurales del fentanilo fue evaluada agregando dichos compuestos a orina humana negativa libre de fármaco para determinar la concentración mínima que arrojaría un resultado positivo, equivalente aproximadamente a la concentración de corte de fentanilo de 1,0 ng/ml. Estas concentraciones fueron utilizadas para calcular la reactividad cruzada (%) con arreglo a esta fórmula:

Reactividad cruzada (%) = (concentración de corte / concentración mínima del reactivo cruzado que todavía arroja un resultado positivo) x 100

Para los compuestos alfentanilo, norcarfentanilo y remifentanilo que no dieron resultado positivo fue utilizada la máxima concentración testada para el cálculo del porcentaje de reactividad cruzada.

Reactividad cruzada

Norfentanilo (metabolito principal)

Compuesto	Concentración probada (ng/ml)	Porcentaje de reactividad cruzada (%)
Norfentanilo (metabolito principal)	2,5	10
	300	0,33

Otros metabolitos y análogos estructurales del fentanilo.

Compuesto	Concentración mínima probada que produjo una respuesta aproximada al corte (ng/ml)	Porcentaje de reactividad cruzada (%)
Acetilfentanilo	1,20	83,33
Acrilfentanilo	1,20	83,33
ω -1-hidroxifentanilo	1,20	83,33
Isobutirilfentanilo	1,50	66,67
Ocfentanilo	1,50	66,67
Butirilfentanilo	1,60	62,50
Furanilfentanilo	1,75	57,14
Valerilfentanilo	2,50	40,00
β -hidroxifentanilo	2,75	36,36
(\pm) β -hidroxitiofentanilo	2,80	35,71
4-fluoro-isobutirilfentanilo	3,00	33,33
Para-fluorobutirilfentanilo (p-FBF)	3,00	33,33
Para-fluoro fentanilo	3,00	33,33
(\pm)-3-cisometilfentanilo	5,00	20,00
Despropionil fentanilo (4-ANPP)	75,00	1,33
Carfentanilo	500	0,20
Sufentanilo	625	0,16
Norcafentanilo	5.000	<0,02
Acetilnorfentanilo	10.000	0,01
Remifentanilo	10.000	<0,01
Alfentanilo	100.000	<0,001

Los siguientes opioides, compuestos estructuralmente similares, y los análogos funcionales resultaron negativos a las concentraciones probadas con el Ensayo de fentanilo de ARK.

Compuesto	Concentración probada (μ g/ml)	Compuesto	Concentración probada (μ g/ml)
6-acetilmorfina	10	Naltrexona	50
Buprenorfina	100	Norbuprenorfina	50
Glucurónido de buprenorfina	50	Norcodeina	50

Compuesto	Concentración probada (µg/ml)	Compuesto	Concentración probada (µg/ml)
Codeína	100	Normeperidina	100
Dextrometorfán	100	Normorfina	50
Dihidrocodeína	100	Noroxicodona	100
EDDP	100	Oxicodona	100
EMDP	50	Oximorfona	50
Heroína	30	Pentazocina (Talwin)	10
Hidrocodona	100	Pipamperona	100
Hidromorfona	100	Quinina	8
9-hidroxisperidona	45	Quinidina	4,5
Labetalol	30	Risperidona	2
Levorfanol	50	Tapentadol	50
M-clorofenilpiperazina (m-CPP)	100	Tioridazina	50
Meperidina	100	Tilidina	50
Metadona	100	Tramadol	100
Morfina	100	O-desmetiltramadol	100
Morfina-3-glucurónido	50	N-desmetiltramadol	100
Naloxona	50	Trazodona	10

Interferencia – Compuestos estructuralmente no relacionados

Fueron añadidas altas concentraciones de los siguientes compuestos no relacionados estructuralmente a orina con fentanilo ($\pm 50\%$ de la concentración de corte). Las sustancias listadas a continuación no alteraron el resultado en lo referente a la concentración de corte.

Compuesto	Concentración probada (µg/ml)	0,5 ng/ml (-50% de corte)	1,5 ng/ml (+50% de corte)
Acetaminofén	500	Negativo	Positivo
Ácido acetilsalicílico	1000	Negativo	Positivo
Salbutamol	100	Negativo	Positivo
Amitriptilina	35	Negativo	Positivo
Anfetamina	50	Negativo	Positivo
Amobarbital	100	Negativo	Positivo
Benzoilecgonina	100	Negativo	Positivo
Bupropión	50	Negativo	Positivo
Cafeína	100	Negativo	Positivo
Carbamazepina	100	Negativo	Positivo
Clorpromazina	50	Negativo	Positivo
Clomipramina	50	Negativo	Positivo

Compuesto	Concentración probada (µg/ml)	0,5 ng/ml (-50% de corte)	1,5 ng/ml (+50% de corte)
Ciclobenzaprina	10	Negativo	Positivo
Desipramina	50	Negativo	Positivo
Doxepina	50	Negativo	Positivo
Ecgonina	100	Negativo	Positivo
Efedrina	100	Negativo	Positivo
Fluoxetina	50	Negativo	Positivo
Flufenacina	100	Negativo	Positivo
Ibuprofeno	500	Negativo	Positivo
Imipramina	30	Negativo	Positivo
Ketamina	100	Negativo	Positivo
Lidocaína	50	Negativo	Positivo
Maprotilina	50	Negativo	Positivo
Metapirileno	10	Negativo	Positivo
Metacualona	50	Negativo	Positivo
Metronidazol	300	Negativo	Positivo
Nicotina	10	Negativo	Positivo
Norketamina	100	Negativo	Positivo
Nortriptilina	25	Negativo	Positivo
Oxazepam	100	Negativo	Positivo
Fenciclidina	100	Negativo	Positivo
Fenobarbital	100	Negativo	Positivo
Propoxifeno	50	Negativo	Positivo
Ranitidina	100	Negativo	Positivo
Secobarbital	100	Negativo	Positivo
Ácido valproico	250	Negativo	Positivo
Venlafaxina	100	Negativo	Positivo

Interferencia - Sustancias endógenas

Fueron añadidas altas concentraciones de las siguientes sustancias endógenas a orina con fentanilo (\pm 50% de la concentración de corte). Al ejecutar el Ensayo del fentanilo de ARK no fue observada ninguna interferencia.

Compuesto	Concentración probada (mg/dl)	0,5 ng/ml (-50% de corte)	1,5 ng/ml (+50% de corte)
Acetona	1000	Negativo	Positivo
Ácido ascórbico	560	Negativo	Positivo
Bilirrubina	2	Negativo	Positivo
Creatinina	500	Negativo	Positivo
Etanol	1000	Negativo	Positivo
Galactosa	10	Negativo	Positivo

Compuesto	Concentración probada (mg/dl)	0,5 ng/ml (-50% de corte)	1,5 ng/ml (+50% de corte)
Gamma globulina	500	Negativo	Positivo
Glucosa	3000	Negativo	Positivo
Hemoglobina	500	Negativo	Positivo
Albumina humana	500	Negativo	Positivo
Ácido oxálico	100	Negativo	Positivo
Riboflavina	7,5	Negativo	Positivo
Cloruro de sodio	4000	Negativo	Positivo
Urea	2000	Negativo	Positivo

Interferencia – Ácido bórico

Se añadió un uno por ciento (1%) p/v de ácido bórico en orina con fentanilo (\pm 50% de la concentración de corte). Los resultados figuran en la tabla de abajo.

Compuesto	Concentración probada	0,5 ng/ml (Corte - 50%)	1,5 ng/ml (Corte +50%)
Ácido bórico	1% peso/volumen	Negativo	Negativo

Interferencia – Gravedad específica y pH

Fueron ensayadas muestras de orina con valores de gravedad específica entre 1,001 y 1,030 y valores de pH entre 3,0 y 11,0 en presencia de dos niveles de fentanilo al \pm 50% de la concentración de corte. Al ejecutar el Ensayo del fentanilo de ARK no fue observada ninguna interferencia.

Comparación de métodos

En un total de ciento cincuenta (150) muestras de orina clínica no alterada y no atribuibles individualmente se buscó la presencia de fentanilo con el Ensayo de fentanilo de ARK y los resultados fueron comprobados con LC-MS/MS. El método LC-MS/MS de confirmación fue realizado por un laboratorio de referencia autorizado; utilizaba un valor de cutoff de fentanilo de 0,2 ng/ml.

Las muestras fueron sometidas al Ensayo de fentanilo de ARK en réplica única en un analizador Beckman Coulter AU680 y fueron comparadas con los resultados obtenidos con LC-MS/MS. Se ensayaron grupos de aproximadamente 10-30 muestras por cada ejecución. Cada ejecución fue comprobada ensayando los controles de dos niveles de fentanilo de ARK (0,5 ng/ml y 1,5 ng/ml) como muestras para el control de calidad. Las muestras con valores por encima del rango del ensayo ($>10,0$ ng/ml) fueron diluidas con el calibrador negativo de orina (Calibrador A de fentanilo de ARK) y se repitió el ensayo.

A continuación, un resumen de los resultados:

Resultado del inmunoensayo de ARK	Negativo bajo, inferior a 50% por debajo del corte (< 0,5 ng/ml con LC-MS/MS)	Negativo cerca del corte, entre 50% debajo del corte y el corte mismo (0,5 – 0,9 ng/ml con LC-MS/MS)	Positivo cerca del corte, entre el corte y el 50% por encima del corte (1,0 – 1,5 ng/ml con LC-MS/MS)	Positivo alto, superior al 50% por encima del corte (> 1,5 ng/ml con LC-MS/MS)
Positivo	1*	20	12	64
Negativo	50	3	0	0

Resultados discordantes

*En esta muestra discordante fue detectado norfentanilo (ID de muestra #052), que había contribuido al resultado positivo obtenido con el Ensayo de fentanilo de ARK.

Identificativo de la muestra	Resultado del inmunoensayo de ARK	Fentanilo (ng/ml con LC-MS/MS)
051	Positivo	0,7
052*	Positivo	0,4
053	Positivo	0,9
054	Positivo	0,9
055	Positivo	0,6
056	Positivo	0,6
057	Positivo	0,9
058	Positivo	0,5
059	Positivo	0,9
060	Positivo	0,5
061	Positivo	0,9
062	Positivo	0,6
063	Positivo	0,9
064	Positivo	0,8
065	Positivo	0,5
066	Positivo	0,7
069	Positivo	0,5
070	Positivo	0,6
072	Positivo	0,6
073	Positivo	0,8
074	Positivo	0,6

12 Bibliografía

1. NIDA, NIH, DHHS. 2016. Fentanyl. Drug Facts. www.drugabuse.gov.
2. Mystakidou, K. et al. 2005. Oral mucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: An overview of its pharmacological and clinical characteristics. *J Opioid Manag.* **1**:36-40.
3. Prescribing Information. 2016. DURAGESIC® (Fentanyl Transdermal System). Janssen Pharmaceuticals, Inc. (Titusville, NJ).
4. Martin, T. L. et al. 2006. Fentanyl-related deaths in Ontario, Canada: Toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002-2004). *J Anal Toxicol.* **30**:603-610.
5. Coopman, V. et al. 2006. LC-MS/MS analysis of fentanyl and norfentanyl in a fatality due to application of multiple Durogesic® transdermal therapeutic systems. *Forensic Sci Int.* **169**:223-227.
6. Goromaru, T. et al. 1984. Identification and quantitative determination of fentanyl metabolites in patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Anesthesiology* **61**:73-77.
7. Hammargren, W. R. and Henderson, G. L. 1988. Analyzing normetabolites of fentanyl by gas chromatography/electron capture detection. *J Anal Toxicol.* **12**:183-191.
8. Silverstein, J. H. et al. 1993. An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth Analg.* **76**:618-621.
9. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
10. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.
11. Makowski, G.S. et al. 1995. An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Urinary Screening of Fentanyl Citrate Abuse. *Annals of Clinical and Laboratory Science* **25(2)**:169-178.
12. Huynh, N.H. et al. 2005. Determination of fentanyl in human plasma and fentanyl and norfentanyl in human urine using LC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **37**:1095-1100.
13. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 82, No. 13 / Monday, January 23, 2017 (Effective Date: October 1, 2017) / Notices.

13 Marcas registradas

ARKTM es una marca registrada de ARK Diagnostics, Inc.

Donde aparezcan otros nombres de producto, estos también podrían ser marcas registradas.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 EE. UU.

Impreso en EE.UU.
Revisado en junio del 2018
1600-0559-00ES Rev 04