

**IVD** Para uso diagnóstico in vitro

**Rx Only**

**REF** 10016429 (3 x 17 ml Indiko Kit)  
100089 (Kit de 3 x 17 ml)  
100098 (Kit de 65 ml)  
1661248 (Kit de 495 ml)

## Indicaciones

CEDIA™ Opiate Assay es un dispositivo médico para diagnóstico in vitro indicado para el análisis cualitativo y semicuantitativo de opiáceos en orina humana.

**El análisis solo ofrece un resultado analítico preliminar. Para obtener un resultado analítico confirmado debe emplearse un método químico alternativo más específico. El método de confirmación recomendado es la técnica combinada de cromatografía de gases y espectrometría de masas (CG/EM).<sup>1</sup> Al valorar resultados analíticos referentes a drogas, y sobre todo cuando se trata de resultados positivos preliminares, deben aplicarse consideraciones clínicas y el criterio profesional.**

## Resumen y explicación del análisis

El opio se obtiene de las vainas no maduras de la amapola opiácea *Papaver somniferum*.<sup>2,3</sup> La morfina y la codeína son alcaloides naturales del opio.<sup>2,4</sup> Ambas sustancias tienen aplicaciones clínicas aceptadas, en particular como analgésicos; sin embargo, ambas sustancias presentan riesgos de toxicomanía.<sup>2,6</sup> La heroína es un derivado de la morfina y es el opiáceo más común en la drogadicción.<sup>7</sup>

El organismo metaboliza los opiáceos (morfina, codeína y heroína) con gran rapidez, principalmente en el hígado.<sup>8</sup> La morfina se excreta en la orina como morfina conjugada, morfina libre e indicios de otros metabolitos.<sup>3,4,8</sup> La codeína se excreta en la orina como codeína libre y conjugada y morfina libre y conjugada.<sup>2,9</sup> Tras la administración de codeína, la codeína total puede eliminarse más rápido que la morfina total, de forma que algunas muestras de orina de consumidores de codeína pueden mostrar solamente la presencia de morfina total o una proporción de morfina total y codeína total de más de uno.<sup>3,5,7</sup> En la sangre, la heroína se metaboliza rápidamente a 6-monoacetilmorfina, que a su vez se hidroliza a morfina conjugada en el hígado.<sup>3,6</sup> La heroína se excreta en la orina principalmente como morfina conjugada, pero también en pequeñas cantidades de morfina libre y 6-monoacetilmorfina.<sup>3,6</sup> Según la dosis y la sensibilidad del método analítico, la morfina total puede detectarse en la orina hasta 72 horas después de la administración de morfina, codeína o heroína.<sup>3,5,7,8</sup>

CEDIA Opiate Assay emplea la tecnología del ADN recombinante (patente estadounidense n.º 4708929) para producir un sistema único y homogéneo de enzimoimmunoanálisis.<sup>9</sup> Este análisis se basa en la enzima bacteriana β-galactosidasa, que se ha preparado genéticamente dividiéndola en dos fragmentos inactivos. Estos fragmentos se vuelven a asociar espontáneamente para formar una enzima totalmente activa que, en el formato del análisis, descompone un sustrato y genera un cambio de color que puede medirse mediante espectrofotometría.

En el análisis, la droga conjugada con un fragmento inactivo de la β-galactosidasa compete con la droga de la muestra en busca de un sitio de fijación de anticuerpos. Si la muestra contiene droga, se fija al anticuerpo. Los fragmentos inactivos forman una enzima activa. Si la muestra no contiene droga, el anticuerpo se fija a la droga conjugada en el fragmento enzimático inactivo e impide la recombinación de los fragmentos inactivos de β-galactosidasa, impidiendo a su vez la formación de una enzima activa. La cantidad de enzima activa formada y el correspondiente cambio de absorbencia son proporcionales a la concentración de droga en la muestra.

## Reactivos

- 1 Amortiguador de reconstitución de AE:** contiene amortiguador de citrato, 3 µg/ml de anticuerpos monoclonales anti-opiáceos de ratón, sales amortiguadoras, estabilizador y conservante.
- 1a Reactivo de AE:** contiene 0,171 g/l de aceptor enzimático, sales amortiguadoras, detergente y conservante.
- 2 Amortiguador de reconstitución de DE:** Contiene amortiguador de fosfato, sales amortiguadoras y conservante.
- 2a Reactivo de donante enzimático:** contiene 23,3 µg/l de donante enzimático conjugado a morfina, 1,67 g/l de rojo de clorofenol-β-D galactopiranosido, estabilizador y conservante.

**Material adicional:** etiquetas de código de barras alternativas (números de catálogo 100089 y 100098 solamente). Frascos de analizador vacíos para trasvasar las soluciones de AE y DE (número de catálogo 100098). Frasco de analizador vacío para trasvasar las soluciones de DE (número de catálogo 1661248 solamente).

## Material adicional requerido (se vende por separado):

CEDIA Negative Calibrator  
CEDIA Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs,  
Secondary Cutoffs, or Optional Cutoffs, (300 ng/ml)  
CEDIA Multi-Drug Intermediate Calibrator  
CEDIA Multi-Drug High Calibrator  
CEDIA Multi-Drug Clinical Control Set, Speciality Control Set or Optional Control Set

## ⚠️ Precauciones y advertencias

**PELIGRO:** El reactivo en polvo contiene albúmina sérica bovina (BSA) en una concentración de ≤ 56 % p/p y azida sódica al ≤ 2 % p/p. 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 cutánea alérgica.  
H334 - Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación.  
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/protección para los ojos/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, transpórtela al exterior y manténgala en reposo en una posición en la que respire con comodidad. En caso de irritación o erupción de la piel: 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

Extraiga el kit del almacenamiento refrigerado inmediatamente antes de preparar las soluciones. Prepare las soluciones en el orden siguiente para reducir el riesgo de una posible contaminación:

**Solución de donante enzimático R2:** conecte el frasco 2a (reactivo de DE) al frasco 2 (amortiguador de reconstitución de DE) utilizando uno de los adaptadores incluidos. Mezcle los líquidos mediante una suave inversión y asegúrese de que todo el material liofilizado del frasco 2a pasa al frasco 2. Evite la formación de espuma. Separe el frasco 2a y el adaptador del frasco 2 y deséchelos. Tape el frasco 2 y déjelo reposar unos 5 minutos a temperatura ambiente (entre 15 y 25°C). Mezcle de nuevo. Anote la fecha de la reconstitución en la etiqueta del frasco.  
**Solución de aceptor enzimático R1:** conecte el frasco 1a (reactivo de AE) al frasco 1 (amortiguador de reconstitución de AE) utilizando uno de los adaptadores incluidos. Mezcle los líquidos mediante una suave inversión y asegúrese de que todo el material liofilizado del frasco 1a pasa al frasco 1. Evite la formación de espuma. Separe el frasco 1a y el adaptador del frasco 1 y deséchelos. Tape el frasco 1 y déjelo reposar unos 5 minutos a temperatura ambiente (entre 15 y 25°C). Mezcle de nuevo. Anote la fecha de la reconstitución en la etiqueta del frasco.

**NOTA 1:** Los componentes suministrados en este kit están concebidos para utilizarse como una unidad integral. No mezcle componentes de lotes diferentes.

**NOTA 2:** Para evitar la contaminación cruzada de los reactivos, no intercambie los tapones de los frascos de reactivo. La solución R2 debe presentar un color amarillo naranja. Un color rojo oscuro o rojo púrpura indica que el reactivo está contaminado y debe desecharse.

**NOTA 3:** Antes de realizar el análisis, las soluciones R1 y R2 deben estar a la temperatura de almacenamiento del compartimiento de reactivos del analizador. Para obtener más información, consulte la hoja de aplicaciones específica del analizador.

**NOTA 4:** Para garantizar la estabilidad de la solución de AE reconstituido, evite la exposición continuada y prolongada a luz brillante.

Almacene los reactivos a entre 2 y 8°C. **NO LOS CONGEELE.** Para determinar la estabilidad de los componentes sin abrir, consulte la fecha de caducidad en las etiquetas de la caja o del frasco.

**Solución R1:** 60 días refrigerada en el analizador a entre 2 y 8°C.

**Solución R2:** 60 días refrigerada en el analizador a entre 2 y 8°C.

## Obtención y preparación de muestras

Recoja las muestras de orina en recipientes de plástico o de vidrio.

Las muestras mantenidas a temperatura ambiente que no se analicen en los 7 días<sup>10</sup> posteriores a su llegada al laboratorio deben conservarse en una unidad de refrigeración segura a entre 2 y 8 °C durante dos meses.<sup>11</sup> 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 °C.<sup>11, 12</sup>

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 plazo.<sup>13</sup>

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 microscópicos. 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 del análisis

Para la realización de este análisis pueden utilizarse analizadores químicos capaces de mantener una temperatura constante, pipetear muestras, mezclar reactivos, medir índices enzimáticos y cronometrar la reacción de manera precisa. Microgenics, parte de Thermo Fisher Scientific puede suministrar hojas de aplicación con los parámetros específicos de los instrumentos.

Se suministran etiquetas de códigos de barras adicionales para la determinación semicuantitativa con los kits de 17 ml y 65 ml solamente. Para emplearlas, pegue la etiqueta correcta a cada frasco.

## Control de calidad y calibración<sup>14</sup>

### Análisis cualitativo

Para el análisis cualitativo de muestras, utilice el calibrador multidroga con cutoffs clínicos primarios, cutoffs optativos o cutoffs secundarios para analizar los resultados. Consulte la hoja de aplicaciones específica del analizador.

### Análisis semicuantitativo

Para el análisis semicuantitativo de muestras, utilice el calibrador multidroga con cutoffs clínicos primarios, cutoffs optativos o cutoffs secundarios junto con el calibrador negativo y los calibradores multidroga intermedio y alto para analizar los resultados.

Las prácticas correctas de laboratorio recomiendan analizar los controles cada día que se analicen las muestras y cada vez que se realice una calibración. Se recomienda efectuar dos niveles de controles: uno 25 % por encima y otro 25 % por debajo del valor de umbral elegido. Utilice CEDIA Multi-Drug Clinical, Control Set, Specialty Control Set o Optional Control Set para el control de calidad. Volver a calibrar el análisis si se cambian los reactivos o si los resultados de los controles exceden los límites fijados. Cada laboratorio debe fijar su propia frecuencia de control. Base la evaluación del control de calidad en los valores obtenidos con los controles, que deben estar dentro de los límites especificados. Si se detectan tendencias o cambios repentinos de los valores, revise todos los parámetros operativos. Para obtener más ayuda, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica al cliente. Todos los requisitos de control de calidad deben realizarse de acuerdo con las normas o los requisitos de acreditación locales, estatales o federales.

## Resultados y valores esperados

### Resultados cualitativos

Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs o Secondary Cutoffs (cada uno de ellos con 300 ng/ml de morfina) se utiliza como referencia para distinguir entre muestras positivas y negativas. Las muestras que produzcan valores de respuesta iguales o superiores al valor de respuesta del calibrador de cutoff se consideran positivas. Las muestras que produzcan valores de respuesta inferiores al valor de respuesta del calibrador de cutoff se consideran negativas. Para obtener más información, consulte la hoja de aplicaciones específica del analizador.

### Resultados semicuantitativos

Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs o Secondary Cutoffs, utilizado junto con el calibrador negativo y los calibradores multidroga intermedio y alto, puede utilizarse para estimar la concentración relativa de metabolitos de opiáceos.

En el cálculo de la concentración deben tenerse en cuenta factores que puedan influir en el resultado de los análisis de orina, como pueden ser la ingestión de líquidos y otros factores biológicos.

## Limitaciones

1. Un resultado positivo en el análisis indica la presencia de opiáceos; no indica ni mide la intoxicación.
2. Las semillas de amapola puede contener opiáceos, por lo que el consumo de alimentos que contengan semillas de amapola puede llevar a un resultado positivo en el análisis.<sup>15, 16</sup>
3. Existe la posibilidad de que otras sustancias o factores no mencionados interfieran en el análisis y causen resultados falsos (p. ej., errores técnicos o de procedimiento).
4. Los resultados obtenidos en el análisis semicuantitativo mediante CEDIA Opiate assay solo indican la concentración total aproximada de la droga analizada.

## Características específicas de rendimiento

A continuación se muestran los resultados de rendimiento típicos obtenidos con el analizador Hitachi 717.<sup>17</sup> Los resultados obtenidos en su laboratorio pueden ser distintos a estos datos. Para obtener más información acerca de la actuación específica de diferentes analizadores, consulte la hoja de aplicaciones específicas de cada analizador.

### Precisión

Los estudios de la precisión medida realizados con reactivos y calibradores envasados arrojaron los siguientes resultados en mA/min con un analizador Hitachi 717 siguiendo las pautas de realización del experimento de repeticiones NCCLS modificado.

ng/ml	Precisión en la serie			Precisión total		
	225	300	375	225	300	375
n	120	120	120	120	120	120
$\bar{x}$	269,8	316,8	361,4	269,8	316,8	361,4
SD	4,23	4,54	4,84	11,38	15,04	15,27
%CV	1,6	1,4	1,3	4,2	4,8	4,2

## Exactitud

Se analizaron seiscientos muestras de orina en el analizador Hitachi 717 con CEDIA Opiate assay y con Syva Emit<sup>®</sup> II Opiate Assay (método de referencia). Los resultados se detallan a continuación:

		CEDIA	
		+	-
Emit <sup>®</sup> II	+	100	0
	-	3*	497

Sensibilidad 100 %  
Especificidad 99,4 %

\*Se analizaron 2 de las 3 muestras mediante GC/MS y se detectó que contenían 227 y 241 ng/ml de morfina total, respectivamente. La tercera muestra se analizó con el protocolo semicuantitativo Emit<sup>®</sup> II y presentó una concentración de 196 ng/ml. La muestra se analizó mediante GC/MS y se observó que contenía elevadas concentraciones de imipramina y sus metabolitos.

## Especificidad

Al analizar los siguientes compuestos originales y metabolitos con CEDIA Opiate assay, se obtuvieron los siguientes porcentajes de reactividad cruzada:

Sustancia	Reacción cruzada en %
Morfina	100
Codeína	125
Diacetilmorfina	67
Dihidrocodeína	62
Hidrocodona	59
Hidromorfona	66
Imipramina	1,6
Morfino-3-glucurónido	94
Morfino-6-glucurónido	57
6-Monoacetilmorfina	81
Meperidina	0,2
Oximorfona	1,9
Oxicodona	3,1

Altas concentraciones de rifampicina pueden causar falsos resultados positivos. Concentraciones de 100.000 µg/ml de floxina pueden causar resultados positivos.

Se analizaron compuestos no relacionados estructuralmente mediante CEDIA Opiate assay, y se obtuvieron respuestas negativas cuando se probaron las concentraciones indicadas a continuación.

Sustancia	ng/ml	Sustancia	ng/ml
Acetaminofeno	500.000	Fenobarbital	500.000
Acido acetilsalicílico	500.000	Fluoxetina	500.000
Acido salicílico	500.000	Ibuprofen	500.000
Amoxicilina	100.000	Levotiroxina	50.000
Amfetamina	500.000	Metadona	500.000
Benzolecgonina	500.000	Metanfetamina	500.000
Captopril	500.000	Nifedipina	500.000
Clordiacepóxido	100.000	Propoxifeno	100.000
Cimetidina	500.000	Ranitidina	500.000
Diacepam	100.000	Secobarbital	500.000
Digoxina	100.000	11-nor- $\Delta^9$ -THC-COOH	10.000
Enalapril	500.000	Verapamil	500.000
Fenciclidina	500.000		

No se observaron interferencias de las siguientes sustancias añadidas a las concentraciones endógenas normales encontradas en orina cuando se analizaron con el análisis CEDIA Opiate assay:

Sustancia	Concentración	Sustancia	Concentración
Acetona	≤ 1,0 g/dl	Galactosa	≤ 10 mg/dl
Ácido ascórbico	≤ 1,5 g/dl	γ-globulina	≤ 0,5 g/dl
Ácido oxálico	≤ 0,1 g/dl	Glucosa	≤ 3,0 g/dl
Albúmina de suero humano	≤ 0,5 g/dl	Hemoglobina	≤ 0,3 g/dl
Cloruro sódico	≤ 6,0 g/dl	Riboflavina	≤ 7,5 mg/dl
Creatinina	≤ 0,5 g/dl	Urea	≤ 6,0 g/dl
Etolanol	≤ 1,0 g/dl		

#### Sensibilidad

El límite de detección (LDD) de la aplicación cualitativa fue 21,6 ng/ml.

#### Bibliografía

- Hawks RL. Analytical methodology. In: Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine Testing for Drugs of Abuse. NIDA Research Monograph. 1986;73:30-41.
- Balant LP, Balant-Gorgia AE. Opium and its derivatives. Clin Ther. 1992;14:846-848.
- Baselt RC, Cravey RH. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 4th ed. Foster City, Calif: Chemical Toxicology Institute; 1995.
- Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. Ther Drug Monit. 1991;13:1-23.
- Cone EJ, Welch P, Paul BD, Mitchell JM. Forensic drug testing for opiates, III. Urinary excretion rates of morphine and codeine following codeine administration. J Anal Toxicol. 1991; 15 :161-166.
- Cone EJ, Welch P, Mitchell JM, Paul BD. Forensic drug testing for opiates, I. Detection of 6-acetylmorphine in urine as an indicator of recent heroin exposure; drug and assay considerations and detection times. J Anal Toxicol. 1991;15:17.
- Mitchell JM, Paul BD, Welch P, Cone EJ. Forensic drug testing for opiates, II. Metabolism and excretion rate of morphine in humans after morphine administration. J Anal Toxicol. 1991;15:49-53.
- Hasselström J, Säwe J. Morphine Pharmacokinetics and Metabolism in Humans: Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. Clin Pharmacokinet. 1993;24:344-354.
- Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. Clin Chem. 1986; 32:1637-1641.
- Ciuiti R, Quercioli M, Borsotti M. Stabilità delle principali droghe d'abuso in campioni di urine non trattate rispetto a campioni di urine stabilizzate. *Biochimica Clinica* 2014, vol. 38, n. 2.
- Gonzales E, Ng G, Pesce A, West C, West R, Mikel C, Llaatyshv, S, Almazan P. Stability of pain-related medications, metabolites and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* 416: (2013) 30-35.
- C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (April 2007).
- Notice of Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program: Final Guidelines; Federal Register*, Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA), (1994) 110 (June 9):11983.
- Datos sobre trazabilidad archivados en Microgenics Corporation, parte de Thermo Fisher Scientific.
- Hayes LW, Krasselt WG, Mueggler PA. Concentrations of morphine and codeine in serum and urine after ingestion of poppy seeds. Clin Chem. 1987; 33:806-808.
- Struempfer RE. Excretion of codeine and morphine following ingestion of poppy seeds. J Anal Toxicol. 1987;11:97-99.
- Datos archivados en Microgenics Corporation, parte de Thermo Fisher Scientific.

#### Glosario:

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



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



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



Para actualizaciones de folletos, visite:  
[www.thermofisher.com/diagnostics](http://www.thermofisher.com/diagnostics)

#### Otros países:

Comuníquese con su representante local de Thermo Fisher Scientific.

10006508-8-ES  
2019 10

**thermo**  
scientific