

vender en EE.UU.

ARK™ HS Benzodiazepine II Assay

Lea atentamente el presente folleto ilustrativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK. Aténgase a las instrucciones que figuran en este folleto. Este ensayo representa un método analítico de cribado fácil y rápido de usar para determinar la presencia de benzodiazepinas 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.

Notificar cualquier incidente grave que se haya producido en relación con el producto al fabricante y a la autoridad competente correspondiente, según proceda.

Atención al cliente



48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 USA
 Tel.: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 SRN: US-MF-000023925



2797











EC REP

Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands

CH REP

MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Switzerland

Leyenda de los símbolos empleados

	Código del lote		Fecha de caducidad
		YYYY-MM-DD	
	Nº de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Marca CE con el número de organismo notificado
		2797	
	Consultar las instrucciones de uso		Reactivo 1 / Reactivo 2
	Límite de temperatura		Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
Rx Only	Para uso exclusivo bajo prescripción médica		

© 2025, ARK Diagnostics, Inc.

 Kit de reactivos  5073-0001-00

 Kit de reactivos  5073-0001-01

 Kit de reactivos  5073-0001-02

1 Nombre

ARK™ HS Benzodiazepine II Assay

2 Uso previsto

El Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK es un inmunoensayo destinado a la determinación cualitativa y/o semicuantitativa de benzodiazepinas en orina humana a concentraciones de corte de 100 ng/ml y 200 ng/ml. Este ensayo está previsto para su uso en laboratorios con analizadores químico-clínicos automatizados. Este dispositivo de diagnóstico *in vitro* es para uso exclusivo bajo prescripción médica.

La modalidad semicuantitativa les permite a los laboratorios (1) determinar una dilución adecuada de la muestra mediante un método de confirmación como la cromatografía de gases / espectrometría de masas (GC/MS) o la cromatografía de líquidos / espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) o bien (2) establecer procedimientos de control de calidad.

El Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK únicamente proporciona un resultado preliminar de una prueba analítica. Deberá utilizarse un método químico alternativo más específico para obtener un resultado analítico positivo confirmado. El método de confirmación preferido es la cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) o la cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Son necesarias las consideraciones clínicas y el juicio profesional con cualquier resultado de prueba de fármacos, en particular si el resultado de la prueba preliminar es positivo.

3 Resumen y explicación de la prueba

Las benzodiazepinas pertenecen a una amplia clase de fármacos depresores del SNC conocidos como hipnótico-sedantes.¹ Se prescriben como ansiolíticos, somníferos, anticonvulsivos, relajantes musculares y también se utilizan ampliamente para la medicación preanestésica y para complementar, inducir y mantener la anestesia.^{1,2,3}

Aunque se recetan ampliamente, las benzodiazepinas también son objeto de abuso.²⁻⁴ El consumo crónico de benzodiazepinas puede causar dependencia física, con síntomas de abstinencia como insomnio, agitación, irritabilidad, tensión muscular y, en casos más graves, alucinaciones, psicosis y convulsiones.^{1,2}

El Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK está diseñado para detectar una amplia gama de compuestos y metabolitos de benzodiazepinas, sin necesidad de pretratamiento con glucuronidasa.

4 Principios del procedimiento

El Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK es una técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo utilizada para el análisis de benzodiazepinas en orina humana. El ensayo se basa en la competición entre las benzodiazepinas presentes en la muestra y la benzodiazepina marcada 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 benzodiazepinas en la muestra la actividad enzimática aumenta y es directamente proporcional a la concentración de benzodiazepinas. La enzima activa convierte la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en NADH en presencia de glucosa-6-fosfato (G6P), resultando en un cambio de absorbancia que se mide espectrofotométricamente. 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
5073-0001-00	ARK Ensayo de benzodiazepina II HS de ARK Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpos monoclonales de conejo contra benzodiazepinas, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizadores	1 X 28 ml
	Reactivo R2 – Enzima Derivado de benzodiazepina marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa recombinante (rG6PDH), albúmina de suero bovino, tampón, azida sódica y estabilizadores	1 X 14 ml

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5073-0001-01	ARK Ensayo de benzodiazepina II HS de ARK Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpos monoclonales de conejo contra benzodiazepinas, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizadores	1 X 115 ml
	Reactivo R2 – Enzima Derivado de benzodiazepina marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa recombinante (rG6PDH), albúmina de suero bovino, tampón, azida sódica y estabilizadores	1 X 58 ml

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5073-0001-02	ARK Ensayo de benzodiazepina II HS de ARK Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpos monoclonales de conejo contra benzodiazepinas, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizadores	1 X 500 ml
	Reactivo R2 – Enzima Derivado de benzodiazepina marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa recombinante (rG6PDH), albúmina de suero bovino, tampón, azida sódica y estabilizadores	1 X 250 ml

Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK se suministran en forma líquida, están listos para usar y pueden ser usados justo después de

sacarlos del frigorífico. Cuando no se están usando, los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2-8°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 HS de benzodiazepina II de ARK 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.

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

- Cada laboratorio es responsable de suministrar una muestra válida para el análisis de acuerdo con sus procedimientos de calidad.
- 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 recogida 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 en los 7 días posteriores a su recogida. Si el ensayo no puede realizarse dentro de los 7 días establecidos, almacene la muestra de orina congelada a -20°C.^{5,6}
- No provocar la formación de espuma y evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados con el fin de conservar la integridad de la muestra desde el momento de su recogida hasta el momento en el que se ejecuta el ensayo.
- Antes del análisis, descongelar completamente las muestras y mezclar bien.
- Antes de la prueba, centrifugar las muestras que sean muy turbias o presenten material particulado visible.
- La presencia de burbujas o espuma en las muestras puede originar una entrega incompleta de la muestra y resultados erróneos.

- Cada laboratorio debe consultar la bibliografía disponible y los datos internos relativos a la estabilidad de las muestras.
- 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 benzodiazepina II HS de ARK – **REF** 5073-0001-00, 5073-0001-01 o 5073-0001-02

Material requerido (se suministra por separado)

Calibrador (kit) HS de benzodiazepina II de ARK – **REF** 5073-0002-00

Calibrador A (Negativo) HS de benzodiazepina II de ARK – **REF** 5073-0002-01

Calibrador B (100 ng/ml como límite de corte) HS de benzodiazepina II de ARK – **REF** 5073-0002-02

Calibrador C (200 ng/ml como límite de corte) HS de benzodiazepina de ARK – **REF** 5073-0002-03

Control HS de benzodiazepina II de ARK (75 / 125 ng/ml) – **REF** 5073-0003-00

Control HS de benzodiazepina II de ARK (150 / 250 ng/ml) – **REF** 5073-0003-01

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**.

Existen numerosos analizadores químico-clínicos automatizados con determinación fotométrica de la tasa a 340 nm que son adecuados. Consultar la hoja de aplicación específica del analizador para programar el Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK disponible por parte de su distribuidor o del servicio de atención al cliente de ARK. Las Hojas de Protocolo de Aplicación que llevan el distintivo CE han sido verificadas por el fabricante. Es responsabilidad del laboratorio realizar toda la validación apropiada para el uso del ensayo con otros ajustes o analizadores.

Para el mantenimiento cotidiano correcto, consultar el manual de instrucciones del instrumento.

Secuencia del ensayo

Para ejecutar o calibrar el ensayo, véase el manual específico de la instrumentación.

Resultados cualitativos

Utilizar el Calibrador B de 100 ng/ml o el Calibrador C de 200 ng/ml como calibrador de corte para distinguir las muestras negativas y positivas. Ejecutar los Controles HS de benzodiazepina II Bajo (Low) (75 ng/ml) y Alto (High) (125 ng/ml) con Calibrador de Corte B o los Controles HS de benzodiazepina II de ARK Bajo

(150 ng/ml) y Alto (250 ng/ml) con Calibrador de corte C, como Negativo y Positivo respectivamente. Anotar como Negativos los resultados de la prueba inferiores al valor de respuesta del Calibrador de Corte correspondiente. Anotar como Positivos los resultados de la prueba iguales o superiores al valor de respuesta del Calibrador de Corte correspondiente.

Resultados semicuantitativos

Ejecutar una calibración (de 5 puntos) por duplicado. Verificar la curva de calibración con los controles de calidad de benzodiazepina II HS de ARK Bajo y Alto para el corte relativo, de acuerdo con el plan de control de calidad establecido en el laboratorio. Las muestras con resultados superiores al nivel más alto del Calibrador HS de benzodiazepina II de ARK (3000 ng/ml) pueden ser diluidas en el Calibrador A (orina negativa) HS de benzodiazepina II de ARK y volver a analizarse.

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

Es tarea de los laboratorios definir los procedimientos de control de calidad para el Ensayo HS de benzodiazepina II de 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 directrices de laboratorio. El Control HS de benzodiazepina II de ARK está concebido para ser usado en el control de calidad del Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK.

En el modo cualitativo, el Control Bajo debe ser negativo y el Control Alto debe ser positivo en relación con el calibrador de corte aplicable (100 ng/ml o 200 ng/ml).

9 Resultados y valores previstos

Se requiere un método de confirmación más específico, como LC-MS/MS o GC-MS, para obtener un resultado positivo confirmado.

Análisis cualitativo – Resultados negativos

Una muestra que da un valor inferior al valor del Calibrador de Corte B de benzodiazepina II se interpreta como negativa, es decir el resultado es igual si la muestra no contiene benzodiazepina o la benzodiazepina está presente en una concentración por debajo del límite de corte utilizado para este ensayo.

Análisis cualitativo – Resultados positivos

Una muestra que arroja un valor de respuesta igual o superior al valor de respuesta del Calibrador B HS de benzodiazepina II de ARK o del Calibrador C HS de corte HS de benzodiazepina II de ARK es interpretada como positiva indicando pues presencia de benzodiazepinas.

Análisis semicuantitativo

La concentración real de benzodiazepinas no puede determinarse con este ensayo. Los resultados semicuantitativos de las muestras positivas le permiten al laboratorio determinar una dilución adecuada de la muestra para el método de confirmación. Los resultados semicuantitativos también le permiten al laboratorio establecer procedimientos de control de calidad y evaluar la reproducibilidad. Las muestras con resultados superiores al nivel más alto del calibrador HS de benzodiazepina II de ARK (3000 ng/ml) pueden ser diluidas en el Calibrador A (orina Negativa) HS de benzodiazepina II de ARK y volver a testarse.

Los resultados de esta prueba deben interpretarse siempre junto con el historial clínico del paciente, la presentación clínica y otros hallazgos, especialmente cuando el resultado preliminar es positivo.

10 Restricciones

- El ensayo ha sido concebido para ser usado solamente con orina humana.
- Los reactivos, calibradores y controles del Ensayo HS de benzodiazepinas II de ARK fueron desarrollados para ser utilizados conjuntamente. No se garantizan los resultados si se utilizan productos sustitutivos.
- Un resultado positivo en el Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK indica solo la presencia de benzodiazepinas y no está necesariamente relacionado con el alcance de los efectos fisiológicos y psicológicos.
- La interpretación de los resultados debe tener en cuenta que las concentraciones en la orina pueden variar mucho con la toma de líquidos o bien ser influenciadas por otras variables biológicas.
- 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 siguientes características de rendimiento se obtuvieron utilizando el analizador automatizado de química clínica Beckman Coulter AU680® utilizando el Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK.

Precisión

A la orina humana negativa libre de fármacos se le añadió etizolam (0,0 a 200,0 ng/ml para el límite de corte de 100 ng/ml y 0,0 a 400,0 ng/ml para el límite de corte de 200 ng/ml). Cada nivel fue ensayado en cuadruplicado dos veces al día durante 20 días (N=160) y evaluado cualitativa y semicualitativamente. Los resultados figuran en las tablas de abajo.

Precisión cualitativa – 100 ng/ml como límite de corte

Orina humana (ng/ml)	Límite de corte relativo %	# de los resultados	Resultados de precisión cualitativa
0,0	-100	160	160 Negativo
25,0	-75	160	160 Negativo
50,0	-50	160	160 Negativo
75,0	-25	160	160 Negativo
100,0	Límite de corte	160	104 Negativo; 56 Positivo
125,0	+25	160	160 Positiva
150,0	+50	160	160 Positiva
175,0	+75	160	160 Positiva
200,0	+100	160	160 Positiva

Precisión semicuantitativa – 100 ng/ml como límite de corte

Orina humana (ng/ml)	Límite de corte relativo %	# de los resultados	Promedio (ng/ml)	Resultados de precisión semicuantitativa
0,0	-100	160	1,1	160 Negativo
25,0	-75	160	23,2	160 Negativo
50,0	-50	160	50,5	160 Negativo
75,0	-25	160	74,0	160 Negativo
100,0	Límite de corte	160	98,6	93 Negativo; 67 Positivo
125,0	+25	160	123,3	160 Positiva
150,0	+50	160	145,2	160 Positiva
175,0	+75	160	170,5	160 Positiva
200,0	+100	160	187,6	160 Positiva

Precisión cualitativa – 200 ng/ml como límite de corte

Orina humana (ng/ml)	Límite de corte relativo %	# de los resultados	Resultados de precisión cualitativa
0,0	-100	160	160 Negativo
50,0	-75	160	160 Negativo
100,0	-50	160	160 Negativo
150,0	-25	160	160 Negativo
200,0	Límite de corte	160	142 Negativo; 18 Positivo
250,0	+25	160	160 Positiva
300,0	+50	160	160 Positiva
350,0	+75	160	160 Positiva
400,0	+100	160	160 Positiva

Precisión semicuantitativa – 200 ng/ml como límite de corte

Orina humana (ng/ml)	Límite de corte relativo %	# de los resultados	Promedio (ng/ml)	Resultados de precisión semicuantitativa
0,0	-100	160	1,1	160 Negativo
50,0	-75	160	50,5	160 Negativo
100,0	-50	160	98,6	160 Negativo
150,0	-25	160	145,2	160 Negativo
200,0	Límite de corte	160	187,6	147 Negativo; 13 Positivo
250,0	+25	160	240,3	160 Positiva
300,0	+50	160	293,2	160 Positiva
350,0	+75	160	342,8	160 Positiva
400,0	+100	160	391,1	160 Positiva

Recuperación analítica

La recuperación fue evaluada a lo largo del rango del ensayo usando el modo semicuantitativo. Se adicionó etizolam (3750,0 ng/ml) a orina humana negativa, libre de fármacos y se hicieron diluciones proporcionales con orina humana libre de fármacos. Las concentraciones de etizolam oscilaban entre 25,0 ng/ml y 3000,0 ng/ml. A cada nivel, la recuperación porcentual fue calculada basándose en la concentración media (N=6) comparada con la concentración prevista. Los resultados figuran en la tabla de abajo.

Concentración teórica (ng/ml)	Concentración media (ng/ml)	Recuperación (%)
25,0	23,8	95,1
50,0	54,8	109,5
100,0	99,6	99,6
250,0	242,2	96,9
500,0	481,4	96,3
1000,0	951,9	95,2
1500,0	1422,4	94,8
2000,0	1929,9	96,5
2500,0	2333,7	93,3
3000,0	3107,7	103,6

Especificidad analítica

Todos los compuestos analizados fueron añadidos a orina humana negativa libre de fármacos y testados con el Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK, tanto en modo cualitativo como semicuantitativo.

La reactividad cruzada de los siguientes compuestos estructuralmente relacionados se evaluó mediante la adición de estos compuestos en orina humana libre de fármacos y negativa para determinar la concentración mínima que daría un resultado positivo aproximadamente equivalente a los límites de 100 ng/ml

o 200 ng/ml de etizolam. Dichas 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 que no produjeron un resultado positivo se utilizó la concentración más alta probada para calcular el porcentaje de la reactividad cruzada.

Compuestos estructuralmente relacionados

Compuestos	Concentración aproximadamente equivalente al límite de corte de 100 (ng/ml)	Reactividad cruzada con corte de 100 (%)	Concentración aproximadamente equivalente al límite de corte de 200 (ng/ml)	Reactividad cruzada con corte de 200 (%)
α-OH-alprazolam	55	181,8	100	200,0
α-OH-midazolam	11	909,1	16	1250,0
α-OH-triazolam	20	500,0	35	571,4
2-OH-etilflurazepam	70	142,9	125	160,0
3-OH-flubromazepam	19	526,3	27	740,7
3-OH-fenazepam	15	666,7	22	909,1
4-OH-alprazolam	110	90,9	190	105,3
7-aminoclonazepam	40	250,0	75	266,7
7-aminoflunitrazepam	150	66,7	270	74,1
7-aminonimetazepam	600	16,7	1200	16,7
7-aminonitrazepam	400	25,0	800	25,0
Alprazolam	80	125,0	130	153,8
Bromazepam	140	71,4	270	74,1
Clordiazepóxido	55	181,8	100	200,0
Clobazam	180	55,6	400	50,0
Clonazepam	100	100,0	180	111,1
Delorazepam	10	1000,0	15	1333,3
Demoxepam	100	100,0	180	111,1
Desalquilflurazepam	15	666,7	25	800,0
Clonazolam	350	28,6	800	25,0
Clorazepato	45	222,2	70	285,7
Descloroetizolam	450	22,2	900	22,2
Diazepam	65	153,8	100	200,0
Diclazepam	15	666,7	25	800,0
Estazolam	60	166,7	85	235,3
Flualprazolam	28	357,1	45	444,4
Flubromazepam	25	400,0	38	526,3
Flubromazolam	40	250,0	68	294,1

Compuestos	Concentración aproximadamente equivalente al límite de corte de 100 (ng/ml)	Reactividad cruzada con corte de 100 (%)	Concentración aproximadamente equivalente al límite de corte de 200 (ng/ml)	Reactividad cruzada con corte de 200 (%)
Flunitrazepam	450	22,2	850	23,5
Flurazepam	350	28,6	650	30,8
Halazepam	2.500	4,0	5.000	4,0
Ketazolam	2.200	4,5	4.000	5,0
Loprazolam	130	76,9	260	76,9
Lorazepam	12	833,3	16,5	1212,1
Glucurónido de oxazepam	13	769,2	20	1000,0
Lormetazepam	17	588,2	23	869,6
Meclonazepam	36	277,8	57	350,9
Medazepam	250	40,0	500	40,0
Midazolam	16	625,0	25	800,0
N-Desmetilclobazam	160	62,5	320	62,5
N-desmetilflunitrazepam	150	66,7	300	66,7
Nimetazepam	1.350	7,4	3.000	6,7
Nitrazepam	500	20,0	950	21,1
Norclorodiazepóxido	75	133,3	120	166,7
Nordazepam	43	232,6	57	350,9
Oxazepam	38	263,2	55	363,6
Glucurónido de oxazepam	20	500,0	30	666,7
Fenazepam	15	666,7	20	1000,0
Prazepam	1.700	5,9	3.400	5,9
Pirazolam	350	28,6	700	28,6
Temazepam	85	117,6	130	153,8
Glucurónido de temazepam	35	285,7	70	285,7
Tetrazepam	600	16,7	1.200	16,7
Triazolam	27	370,4	45	444,4

Interferencia

Compuestos no relacionados estructuralmente

Se introdujeron altas concentraciones de los siguientes compuestos estructuralmente no relacionados en orina libre de fármacos y se analizaron en modo semicuantitativo. Fueron identificadas las concentraciones que correspondían a 100 ng/ml y 200 ng/ml de etizolam, que se muestran en la siguiente tabla. Los compuestos que no produjeron una respuesta positiva se muestran como mayores que (>) la concentración más alta probada. Cuando se añadieron a la orina que contenía etizolam a la concentración de control alta

(125 ng/ml para el corte de 100 ng/ml, o 250 ng/ml para el corte de 200 ng/ml), ninguno de dichos compuestos arrojó un resultado negativo.

Compuesto	Concentración del compuesto aproximadamente equivalente al límite de corte 100 ng/ml (ng/ml)	Concentración del compuesto aproximadamente equivalente al límite de corte 200 ng/ml (ng/ml)
4-hidroxiclofenaco	>100.000	>100.000
6-acetilcodeína	>100.000	>100.000
6-acetilmorfina	>100.000	>100.000
Acetaminofén	>100.000	>100.000
Ácido acetilsalicílico	>500.000	>500.000
Amitriptilina	>100.000	>100.000
Amlodipino	>100.000	>100.000
Amobarbital	>100.000	>100.000
S-(+) anfetamina	>100.000	>100.000
Aripiprazol	>100.000	>100.000
Benzoilecgonina	>100.000	>100.000
Bisoprolol	>100.000	>100.000
4-Bromo-2,5, dimetoxifenilamina	>100.000	>100.000
Buprenorfina	>100.000	>100.000
Bupropión	>100.000	>100.000
Buspirona	>100.000	>100.000
Butabarbital	>100.000	>100.000
Cafeína	>500.000	>500.000
Cannabidiol	>100.000	>100.000
Cannabinol	>100.000	>100.000
Carbamazepina	>100.000	>100.000
Carisoprodol	>100.000	>100.000
Clorpromazina	>100.000	>100.000
Clorprotixeno	>100.000	>100.000
Cis-Tramadol	>100.000	>100.000
Clomipramina	>100.000	>100.000
Citalopram	>100.000	>100.000
Cocaína	>100.000	>100.000
Codeína	>100.000	>100.000
Cotinina	>100.000	>100.000
Ciclobenzaprina	>100.000	>100.000
Delta-9-THC	>100.000	>100.000
Desipramina	>100.000	>100.000

Compuesto	Concentración del compuesto aproximadamente equivalente al límite de corte 100 ng/ml (ng/ml)	Concentración del compuesto aproximadamente equivalente al límite de corte 200 ng/ml (ng/ml)
Dextrometorfán	>100.000	>100.000
Diclofenac	10.000	20.000
Dihidrocodeína	>100.000	>100.000
Difenhidramina	>100.000	>100.000
Doxepina	>100.000	>100.000
Ecgonina	>100.000	>100.000
Éster metílico de la ecgonina	>100.000	>100.000
EDDP	>100.000	>100.000
1R, 2S(-)-efedrina	>100.000	>100.000
1S, 2R(+)-efedrina	>100.000	>100.000
Escitalopram	>100.000	>100.000
Etil β -D-glucurónido	>100.000	>100.000
Etilmorfina	>100.000	>100.000
Fenfluramina	>100.000	>100.000
Fentanilo	>100.000	>100.000
Fluoxetina	>100.000	>100.000
Fluvoxamina	>100.000	>100.000
Gabapentina	>100.000	>100.000
Heroína	>100.000	>100.000
Hexobarbital	>100.000	>100.000
Hidrocodona	>100.000	>100.000
Hidromorfona	>100.000	>100.000
11-hydroxi-delta-9-THC	>100.000	>100.000
Ibuprofeno	>100.000	>100.000
Imipramina	>100.000	>100.000
Indometacina	>100.000	>100.000
Ketamina	>100.000	>100.000
Lamotrigina	>100.000	>100.000
Tartrato de levorfano	>100.000	>100.000
Lidocaína	>100.000	>100.000
Loperamida	>100.000	>100.000
LSD	>100.000	>100.000
Maprotilina	>100.000	>100.000
MDA	>100.000	>100.000
Metilendioxi-etilamfetamina	>100.000	>100.000
MDMA	>100.000	>100.000
Meperidina	>100.000	>100.000

Compuesto	Concentración del compuesto aproximadamente equivalente al límite de corte 100 ng/ml (ng/ml)	Concentración del compuesto aproximadamente equivalente al límite de corte 200 ng/ml (ng/ml)
Meprobamate	>100.000	>100.000
Metamizol	>100.000	>100.000
Metformina	>100.000	>100.000
Metadona	>100.000	>100.000
S(+)-metanfetamina	>100.000	>100.000
Metacualona	>100.000	>100.000
Metilfenidato	>100.000	>100.000
Metoclopramida	>100.000	>100.000
Metoprolol	>100.000	>100.000
Mirtazapina	>100.000	>100.000
Morfina	>100.000	>100.000
Morfina-3-beta-glucurónido	>100.000	>100.000
Morfina-6-beta-glucurónido	>100.000	>100.000
Nalorfina	>100.000	>100.000
Naloxona	>100.000	>100.000
Naltrexona	>100.000	>100.000
Naproxeno	>100.000	>100.000
Nefopam	>100.000	>100.000
N-desmetiltapentadol	>100.000	>100.000
Norbuprenorfina	>100.000	>100.000
Norcodeina	>100.000	>100.000
Normorfina	>100.000	>100.000
Norpropoxifeno	>100.000	>100.000
Norpseudoefedrina	>100.000	>100.000
Nortriptilina	>100.000	>100.000
Olanzapina	>100.000	>100.000
Omeprazol	>100.000	>100.000
Opiamol	>100.000	>100.000
Oxaprozin	13.000	25.000
Oxicodona	>100.000	>100.000
Oximorfona	>100.000	>100.000
Paraxantina	>100.000	>100.000
Paroxetina	>100.000	>100.000
PCP	>100.000	>100.000
Pentazocina	>100.000	>100.000
Pentobarbital	>100.000	>100.000
Fenobarbital	>100.000	>100.000

Compuesto	Concentración del compuesto aproximadamente equivalente al límite de corte 100 ng/ml (ng/ml)	Concentración del compuesto aproximadamente equivalente al límite de corte 200 ng/ml (ng/ml)
Fentermina	>100.000	>100.000
Fenilefrina	>100.000	>100.000
Fenilpropanolamina	>100.000	>100.000
Fenitoína	>100.000	>100.000
PMA	>100.000	>100.000
Prometazina	>100.000	>100.000
Propoxifeno	>100.000	>100.000
Propranolol	>100.000	>100.000
Protipendilo	>100.000	>100.000
Protriptilina	>100.000	>100.000
R,R(-)-pseudoefedrina	>100.000	>100.000
S, S (+)- pseudoefedrina	>100.000	>100.000
Quetiapina	>100.000	>100.000
Ramipril	>100.000	>100.000
Ranitidina	>100.000	>100.000
Ácido ritalínico	>100.000	>100.000
Ácido salicílico	>100.000	>100.000
Secobarbital	>100.000	>100.000
Sertralina	>100.000	>100.000
Citrato de sufentanilo	>100.000	>100.000
11-nor-9-carboxi THC	>100.000	>100.000
Teofilina	>100.000	>100.000
Tioridazina	>100.000	>100.000
Tianeptina	>100.000	>100.000
Trifluorometilfenilpiperazina	>100.000	>100.000
Trazodona	>100.000	>100.000
Trimipramina	>100.000	>100.000
Ácido valproico	>100.000	>100.000
Venlafaxina	>100.000	>100.000
Vortioxetina	>100.000	>100.000
Zaleplon	>100.000	>100.000
Tartrato de zolpidem	>100.000	>100.000
Zopiclona	>100.000	>100.000

Sustancias endógenas

Se añadieron altas concentraciones de las siguientes sustancias endógenas a la orina enriquecida con etizolam a \pm 25% de las concentraciones de corte (75 ng/ml)

y 125 ng/ml para el corte de 100 ng/ml, 150 ng/ml y 250 ng/ml para el corte de 200 ng/ml). Solo se observó interferencia con el ácido bórico al testar con el Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK tanto en modo cualitativo como en modo semicuantitativo.

Sustancia	Concentración testada	Nivel de adición de etizolam	
		- 25% respecto al corte	+25% respecto al corte
Acetona	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido ascórbico	1500 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina	2 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido bórico	1% peso/volumen	Negativo	Negativo
Creatinina	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Etanol	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Galactosa	10 g/dl	Negativo	Positivo
Gamma globulina	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Glucosa	2000 mg/dl	Negativo	Positivo
Hemoglobina	115 mg/dl	Negativo	Positivo
Albumina humana	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido oxálico	100 mg/dl	Negativo	Positivo
Riboflavina	7,5 mg/dl	Negativo	Positivo
Azida de sodio	1% peso/volumen	Negativo	Positivo
Cloruro de sodio	6000 mg/dl	Negativo	Positivo
Fluoruro de sodio	1% peso/volumen	Negativo	Positivo
Urea	6000 mg/dl	Negativo	Positivo

Gravedad específica y pH

Fueron ensayadas muestras de orina con valores de gravedad específica que oscilaban entre 1,002 y 1,030 y valores de pH entre 3,0 y 11,0 en presencia de dos niveles de etizolam al \pm 25% de la concentración de corte (75 ng/ml y 125 ng/ml para el límite de corte 100 ng/ml, 150 ng/ml y 250 ng/ml para el límite de corte 200 ng/ml). No se observó interferencia alguna al testar con el Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK tanto en modo cualitativo como en modo semicuantitativo.

Comparación de métodos

Un total de ciento sesenta y tres (163) muestras clínicas de orina humana no alteradas, no pretratadas con glucuronidasa y no identificables individualmente fueron analizadas en busca de benzodiazepina en los dos niveles de corte con el Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK en modo semicuantitativo y los resultados fueron comparados con LC-MS/MS. El método de confirmación LC-MS/MS fue ejecutado por un laboratorio de referencia autorizado. En resumen, el método consiste en tratar las muestras con glucuronidasa, añadir estándares

internos e inyectar en una columna para LC-MS/MS. Los picos de detección y sus límites de cuantificación (LoQ) en ng/ml son: 7-aminoclonazepam (5); alprazolam (1); hidroxialprazolam (1); lorazepam (10); diazepam (5); nordiazepam (5); oxazepam (5); temazepam (1); midazolam (1); hidroximidazolam (1). Los resultados se resumen en las tablas siguientes, donde el resultado de la LC-MS/MS representa la suma de todos los picos de benzodiazepina identificados.

Se confirmó mediante LC-MS/MS que todas las muestras ARK-positivas de este estudio tenían concentraciones de benzodiazepinas de al menos 20 ng/ml.

Comparación de métodos – 100 ng/ml como límite de corte

Resultado del Ensayo ARK	Resultado LC-MS/MS (ng/ml)			
	Menos del 50% del corte (< 50 ng/ml)	Entre el 50% por debajo del corte y el corte (50 – 99,9 ng/ml)	Entre el corte y el 50% por encima del corte (100 – 149,9 ng/ml)	Igual o superior al 50% por encima del corte (≥ 150 ng/ml)
Negativo (< 100 ng/ml)	71	3	2	1*
Positivo (≥ 100 ng/ml)	8**	9	9	60

Identificativo de la muestra	Ensayo ARK (ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Benzodiazepinas presentes (LC-MS/MS)
62*	96,3	216,9	Alprazolam; hidroxialprazolam
8**	118,2	39,1	7-aminoclonazepam
30**	661,8	26,4	Lorazepam
41**	183,8	23,9	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
42**	466,3	27,1	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
43**	520,1	23,5	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
90**	> 3.000	46,0	Lorazepam
91**	192,3	28,4	Lorazepam
93**	340,6	29,6	Lorazepam

**La fuerte reactividad con 7-aminoclonazepam, con el diazepam, el lorazepam-glucurónico, el oxazepam-glucurónico y el temazepam-glucurónico contribuyó a los resultados positivos obtenidos con el Ensayo HS de benzodiazepina II de ARK.

Comparación de métodos – 200 ng/ml como límite de corte

Resultado del Ensayo ARK	Resultado LC-MS/MS (ng/ml)			
	Por debajo del 50% del punto de corte (<100 ng/ml)	Entre el 50% por debajo del corte y el corte (100 – 199,9 ng/ml)	Entre el corte y el 50% por encima del corte (200 – 299,9 ng/ml)	Igual o superior al 50% por encima del corte (≥ 300 ng/ml)
Negativo (< 200 ng/ml)	78	6	2	2 [†]
Positivo (≥ 200 ng/ml)	13 ^{††}	11	11	40

Identificación de la muestra	Ensayo ARK (ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Benzodiazepinas presentes (LC-MS/MS)
55 [†]	180,9	386,1	Alprazolam; hidroxialprazolam
61 [†]	176,6	543,4	Alprazolam; hidroxialprazolam
30 ^{††}	661,8	26,5	Lorazepam
35 ^{††}	1.620,1	90,3	Lorazepam
42 ^{††}	466,3	27,1	Diazepam, nordiazepam, oxazepam, temazepam
43 ^{††}	520,1	23,5	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
47 ^{††}	1.291,9	66,3	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
48 ^{††}	838,8	66,5	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
72 ^{††}	1.117,9	75,4	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
82 ^{††}	811,7	73,0	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
90 ^{††}	> 3.000	46,0	Lorazepam
93 ^{††}	340,6	29,6	Lorazepam
94 ^{††}	1.124,9	60,6	Lorazepam
96 ^{††}	697,6	57,5	Lorazepam
97 ^{††}	815,2	68,0	Lorazepam

††La fuerte reactividad con el diazepam, el lorazepam-glucurónido, el oxazepam-glucurónido y el temazepam-glucurónido contribuyó a los resultados positivos obtenidos con el ensayo de benzodiazepina II HS de ARK.

12 Bibliografía

1. Katzung BG, ed. *Basic and clinical pharmacology* [Farmacología básica y clínica]. 5th ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 1992.
2. Julien RM. *A primer of drug action* [Un manual de acción farmacológica]. 6th ed. New York, NY: W.H. Freeman & Co; 1992.
3. *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics* [La base farmacológica de la terapéutica, de Goodman y Gilman]. 8th ed. New York, NY: Pergamon Press, 1990.
4. Adams EH. *Prevalence of prescription drug abuse* [Prevalencia del abuso de fármacos con receta]: *Data from the National Institute on Drug Abuse* [Datos del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas]. *NY State J Med* 199; 91 (suppl 11): 32s-36s.
5. *Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)* [Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS), Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental (SAMHSA)]. *Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs* [Directrices obligatorias para los programas federales de pruebas de fármacos en el lugar de trabajo]. *Federal Register* [Registro Federal] / Vol. 69, No. 71 / martes, 13 de abril de 2004 (fecha de entrada en vigor: 1 de noviembre de 2004) / Notas.
6. Gonzales, E. et al. 2013. *Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine* [Estabilidad de medicamentos relacionados con el dolor, metabolitos y sustancias ilícitas en orina]. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.

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 USA

Revisado en mayo del 2025
1600-1026-00ES Rev 06