

**IVD** Para uso en diagnóstico in vitro

**Rx Only**

**REF** 100018 (Kit de 11 mL, 13 mL)

## Indicaciones

CEDIA™ Tobramycin II Assay es un dispositivo médico de diagnóstico in vitro concebido para cuantificar las concentraciones de tobramicina en suero o plasma humanos.

## Resumen y explicación de la prueba

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido empleado en el tratamiento de las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* y otros microorganismos. El efecto tóxico de la tobramicina lo produce la interferencia con la síntesis de proteínas ribosómicas.<sup>1</sup> La tobramicina es sometida a poca o ninguna metabolización y, por lo tanto, se elimina en su forma original por filtración glomerular.

El rango terapéutico debe medirse a las concentraciones máxima y mínima. Se recomiendan las concentraciones séricas o plasmáticas máximas de tobramicina para asegurar que se obtiene una actividad antimicrobiana adecuada. Por lo general, las concentraciones mínimas de tobramicina aseguran que la eliminación del fármaco es adecuada, y que la concentración está por encima de la concentración inhibitoria mínima. La concentración sérica o plasmática de tobramicina se ve influida por el modo de administración, el volumen de líquido extracelular, la duración del tratamiento y los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la enfermedad y el tratamiento. Por lo tanto, la vigilancia de las concentraciones séricas y plasmáticas máxima y mínima de tobramicina es esencial para la prevención de estas graves complicaciones mediante el ajuste de la dosificación.<sup>2</sup>

CEDIA Tobramycin II Assay emplea la tecnología del ADN recombinante (patente estadounidense n.º 4708929) para producir un sistema único y homogéneo de enzimo-inmunoanálisis.<sup>3</sup>

Este ensayo se basa en la enzima bacteriana β-galactosidasa, que se ha preparado genéticamente dividiéndola en dos fragmentos inactivos: un aceptador de la enzima (AE) y un donador de la enzima (DE). Estos fragmentos se reasocian de manera espontánea para formar una enzima totalmente activa que, en el formato del ensayo, se segmenta en sustrato y genera un cambio de color que puede medirse espectrofotométricamente.

En el ensayo, el analito de la muestra compete con el analito conjugado con un fragmento inactivo de β-galactosidasa por el sitio 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 no hay analito presente en la muestra, el anticuerpo se une al analito conjugado en el fragmento inactivo, inhibiendo la reasociación de los fragmentos de β-galactosidasa inactivos y la formación de la enzima activa. La cantidad de enzima activa formada y el cambio de absorbancia resultante es directamente proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra.<sup>3</sup>

## Reactivos

- 1** **Tampón de reconstitución del AE:** contiene ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico, sales de tampón, tensioactivo (surfactante) y conservante (13 mL).
- 1a** **Reactivo del AE:** contiene 0,22 g/L de aceptor enzimático, 25,5 mg/L de anticuerpos monoclonales antitobramicina, sales de tampón, proteína portadora, estabilizador y conservante.
- 2** **Tampón de reconstitución del DE:** contiene ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico, sales de tampón, tensioactivo (surfactante) y conservante (11 mL).
- 2a** **Reactivo del DE:** contiene 23,4 µg/L de donante enzimático conjugado con tobramicina, 2,4 g/L de rojo de clorofenol-β-D-galactopiranosido, 3,3 g/L de anticuerpos antirratón de cabra, sales de tampón, estabilizador y conservante.

## Materiales adicionales necesarios (se venden por separado):

REF	Descripción del kit
100017	CEDIA Antibiotic TDM Multi-Cal

Controles comerciales: si desea recibir recomendaciones, consulte con el servicio de asistencia técnica al cliente.

## ⚠️ Precauciones y advertencias

**PELIGRO:** Los reactivos contienen ≤ 35 % de antisero anti-IgM (cabra); ≤ 21 % de albúmina de suero bovino (BSA); ≤ 5 % de fosfato sódico, monobásico; 5 % de fosfato sódico, dibásico, anhidro; ≤ 0,6 % de azida sódica y ≤ 0,2 % de anticuerpo específico de la sustancia. Evítese el contacto con la piel y membranas mucosas. Lave las zonas afectadas con abundante agua. Busque asistencia médica inmediatamente si la azida ha entrado en contacto con los ojos o si se ha ingerido. La azida sódica puede reaccionar con tuberías de plomo o de cobre formando azidas metálicas potencialmente explosivas. Al desechar estos reactivos, se debe aclarar siempre con un gran volumen de agua para evitar la acumulación de azidas. Limpiar las superficies metálicas expuestas con hidróxido sódico al 10 %.

- H315 - Provoca irritación cutánea.
- H317 - Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
- H319 - Provoca irritación ocular grave.
- H334 - Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias si se inhala.
- H410 - En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.

Evitar respirar los vapores o la neblina. 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 respira con dificultad, transportar a la víctima al exterior y mantenerla en reposo en una posición confortable para respirar. En caso de irritación cutánea o sarpullido; 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 información siguiente. Para todos los demás analizadores, consulte la hoja de aplicación específica del analizador.

Saque el kit del lugar de almacenamiento refrigerado 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 transfiere al frasco 2. Evite la formación de espuma. Desconecte el frasco 2a y el adaptador del frasco 2 y deséchelos. Tape la botella 2 y déjela reposar aproximadamente 5 minutos a una temperatura de 15-25 °C. Mezcle de nuevo. Anote la fecha de reconstitución en la etiqueta de la botella. Coloque la botella directamente en el compartimento para reactivos del analizador o en el lugar de almacenamiento refrigerado y déjela reposar 30 minutos antes de su uso.

**Solución R1 del aceptador 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 la botella 1 y déjela reposar aproximadamente 5 minutos a una temperatura de 15-25 °C. Mezcle de nuevo. Anote la fecha de reconstitución en la etiqueta de la botella. Coloque la botella directamente en el compartimento para reactivos del analizador o en el lugar de almacenamiento refrigerado y déjela reposar 30 minutos antes de su uso.

**NOTA 1:** los componentes suministrados en este kit deben usarse como una unidad inseparable. No mezcle componentes de lotes distintos.

**NOTA 2:** para evitar la contaminación cruzada de los reactivos, coloque los tapones de cada reactivo en el frasco correspondiente. La solución R2 (donador de la enzima) debe ser de color naranja amarillento. Un color rojo o rojo morado indica que el reactivo está contaminado y debería rechazarse.

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

Almacene los reactivos a una temperatura de 2-8 °C. **NO LOS CONGEELE.** En lo relativo a la estabilidad de los componentes sin abrir, consulte la fecha de caducidad en las etiquetas de la caja o de la botella.

**Solución R1:** 30 días refrigerada en el analizador o a una temperatura de 2-8 °C.

**Solución R2:** 30 días refrigerada en el analizador o a una temperatura de 2-8 °C.

## Obtención y preparación de muestras

Las muestras de suero o plasma (heparina de sodio o de litio; ácido edético [EDTA] con sodio) son adecuadas para utilizarse en el análisis. No induzca la formación de espuma y evite las congelaciones y descongelaciones repetidas para mantener la integridad de la muestra desde el momento de la recogida hasta el del análisis. Centrifugue las muestras que contengan partículas. Tape las muestras, almacénelas a una temperatura de 2-8 °C y analicelas dentro de la semana posterior a la recogida. Si el análisis no puede realizarse dentro de la semana posterior a la recogida, o si la muestra debe enviarse a algún sitio, tape la muestra y manténgala congelada. Guarde las muestras a -20 °C y realice el ensayo en un plazo de 4 semanas. Manipule todas las muestras de pacientes como si pudieran ser infecciosas.

## Procedimiento de ensayo

Para llevar a cabo este ensayo se pueden usar analizadores automáticos de química clínica capaces de mantener una temperatura constante, pipetear muestras, mezclar reactivos, medir índices enzimáticos y cronometrar la reacción con precisión. Microgenics, parte de Thermo Fisher Scientific, puede suministrar hojas de aplicación con los parámetros específicos de los instrumentos.

**NOTA:** 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.

## Control de calidad y calibración<sup>4</sup>

Se recomienda realizar una calibración de dos puntos:

- Después del cambio del frasco de reactivo
- Después del cambio del lote de reactivo
- Cuando lo requieran los procedimientos de control de calidad

Las prácticas correctas de laboratorio recomiendan efectuar al menos dos niveles (puntos alto y bajo de decisión médica) de control de calidad cada día que se analicen muestras de pacientes, y cada vez que se realice una calibración. Se han de supervisar los valores de control para observar las tendencias o desviaciones. Si se detectan determinadas 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 técnica para el cliente para obtener más ayuda. Todos los requisitos de control de calidad se ajustarán a las normas o a los requisitos de acreditación locales, regionales y/o nacionales.

## Resultados y valores previstos

CEDIA Tobramycin II Assay está diseñado para cuantificar las concentraciones de tobramicina en un intervalo de entre 0,24 µg/mL y el valor de Antibiotic TDM High Calibrator (12 µg/mL) en muestras de pacientes. Las muestras que obtengan resultados por debajo de 0,24 µg/mL deben clasificarse como < 0,24 µg/mL. Las muestras que obtengan valores de más de 12 µg/mL pueden clasificarse como > 12 µg/mL; también puede diluirse una parte de la muestra con una parte de Antibiotic TDM Low Calibrator y volverse a analizar. El valor obtenido en el segundo análisis debe hallarse de la forma siguiente:

Valor real = (2 x valor diluido) - concentración de Antibiotic TDM Low Calibrator

Utilice el siguiente factor de conversión para convertir µg/mL a µmol/L:

$$\begin{aligned} \mu\text{g/mL} \times 2,14 &= \mu\text{mol/L} \\ \mu\text{mol/L} \times 0,47 &= \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

La eficacia terapéutica y los efectos tóxicos están estrechamente relacionados con la concentración sérica del fármaco. En la mayoría de los adultos se obtiene una respuesta terapéutica máxima con concentraciones de tobramicina de entre 6 y 10 µg/mL y concentraciones mínimas de entre 0,5 y 2,0 µg/mL.<sup>5</sup> Otros investigadores también han informado de otros rangos terapéuticos de tobramicina diferentes.<sup>5,7</sup>

## Limitaciones

- La incidencia de pacientes con anticuerpos de E.coli β-galactosidasa es extremadamente baja. No obstante, algunas muestras con tales anticuerpos pueden producir resultados artificialmente altos que no se ajustan al perfil clínico.
- La kanamicina A (> 10 %), la kanamicina B (> 100 %) y la dideoxikanamicina (> 100 %) muestran interferencias significativas con CEDIA Tobramycin II Assay.
- Al igual que ocurre con cualquier ensayo en el que se emplean anticuerpos de ratón, existe la posibilidad de interferencia producida por anticuerpos anti-ratón en humano (HAMA) presentes en la muestra, lo que podría ofrecer resultados elevados que no son exactos.

## Características de rendimiento específicas

Los resultados de rendimiento obtenidos en el analizador Hitachi 704 se muestran a continuación.<sup>8</sup> Los resultados obtenidos en su laboratorio pueden diferir de estos datos.

## Precisión

Se analizaron sueros de control y suero humano combinado para comprobar la precisión en un analizador Hitachi siguiendo las pautas modificadas de la NCCLS para la realización de repeticiones de experimentos. Se obtuvieron los resultados siguientes:

	Precisión intraserial			Precisión total		
	n	20	20	20	53	53
$\bar{x}$ (µg/mL)	1,80	5,06	9,12	1,95	5,32	9,54
SD (µg/mL)	0,09	0,10	0,12	0,12	0,19	0,30
CV %	5,0	2,0	1,3	6,2	3,6	3,1

## Comparación de métodos

Al comparar los resultados de CEDIA Tobramycin II Assay (y) con los de un inmunoanálisis de polarización de fluorescencia comercial (x), se obtuvo la siguiente correlación (en µg/mL):

$$\begin{aligned} \text{Regresión lineal} \\ y &= -0,01 + 0,989x \\ r &= 0,993 \end{aligned}$$

Número de muestras medidas: 102

## Linealidad

Se diluyó una muestra de alta concentración con Antibiotic TDM Low Calibrator. A continuación, se determinó el porcentaje de recuperación dividiendo el valor obtenido con el análisis entre el valor esperado.

% de muestra de alta concentración	Valor esperado (µg/mL)	Valor obtenido (µg/mL)	% recuperación
100	-	11,7	-
75	8,8	9,1	104
50	5,9	6,2	106
25	2,9	3,0	103

## Recuperación

Se añadió tobramicina en forma de muestra de paciente de alta concentración (a la que se le había añadido el fármaco) a una muestra de paciente de baja concentración. A continuación, se determinó el porcentaje de recuperación dividiendo el valor obtenido con el análisis entre el valor esperado.

% de muestra de alta concentración	Valor esperado (µg/mL)	Valor obtenido (µg/mL)	% recuperación
100	-	10,1	-
75	7,6	7,7	101
50	5,1	5,1	101
25	2,6	2,5	96

## Especificidad

CEDIA Tobramycin II Assay es muy específico, y tiene una reactividad cruzada muy baja con sustancias de estructura similar o con fármacos administrados concomitantemente. La reactividad cruzada con los siguientes compuestos es clínicamente insignificante (< 0,3 %).

Compuesto	Compuesto	Compuesto
5-Fluorocitosina	Ácido etacrínico	Rifampina
Amicacina	Furosemida	Sisomicina
Anfotericina	Ácido fusídico	Espectinomicina
Ampicilina	Gentamicina	Estreptomina
Carbencilina	Lincomicina	Sulfadiazina
Nafato de cefamandol	Meticilina	Sulfametoxazol
Cefalexina	Metotrexato	Sulfanilamida
Cefaloxicina	Metilprednisolona	Sultiam
Cefalosporina C	Neomicina	Tetraciclina
Cefaloridina	Netilmicina	Ticarcilina
Cefalotina	Oxitetraciclina	Trimetoprima
Cloranfenicol	Penicilina G	Vancomicina
Clindamicina	Penicilina V	
Eritromicina	Prednisolona	

No se observaron interferencias en CEDIA Tobramycin Assay con:

Sustancia	Concentración	Sustancia	Concentración
Bilirrubina	≤ 60 mg/dL	IgM	≤ 900 mg/dL
Hemoglobina	≤ 1000 mg/dL	Factor reumatoide	≤ 1200 IU/mL
IgA	≤ 2700 mg/dL	Proteína total	≤ 13,2 g/dL
IgG	≤ 4900 mg/dL	Triglicérido	≤ 1000 mg/dL

## Sensibilidad

La concentración mínima detectable de CEDIA Tobramycin II Assay es de 0,24 µg/mL (0,51 µmol/L)

## Referencias

- Le Goffic F, Capmav ML, Tangy F, Baillarge M. Mechanism of Action of Aminoglycoside Antibiotics, Binding Studies of Tobramycin and Its 6'-N-acetyl derivatives to the Bacterial Ribosome and its Subunits. Eur. J. Biochem. 1979;102, 73-81.
- Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial Agents, The Aminoglycosides. In: Gilman, A.G. Goodman, L.S. and Gilman, A. eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: MacMillan Publishing Company, 1980:1162-1180.
- Henderson DR, Friedman SF, Harris JD, Manning WB, Zoccoli MA. CEDIA, A New Homogeneous Immunoassay System. Clin. Chem. 1986; 32(9): 1637-1641.
- Data on traceability are on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
- Baselt RC, Cravey RH. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 1990, 3rd edition, pp. 805-807.
- Dipersio JR. Gentamicin and Other Aminoglycosides. In: Pesce AJ, Kaplan LA, eds. Methods in Clinical Chemistry, C.V. Mosby Co., 1987
- Lew M. Interpretation of Aminoglycoside Serum Levels. Hosp. Pharm. 1979; 14: 465-472.
- Data on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.

## 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](http://www.thermofisher.com/diagnostics)

## Otros países:

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

10003771-8-ES  
2019 07

thermo  
scientific