

**IVD** Para uso diagnóstico in vitro

**Rx Only**

**REF** 100147

## Indicaciones

El análisis CEDIA® Ciclosporina PLUS está concebido para la determinación cuantitativa in vitro de ciclosporina en sangre humana utilizando analizadores químicos clínicos automatizados para facilitar el control del tratamiento con ciclosporina en trasplantes de riñón, hígado y corazón.

## Resumen y explicación del análisis

La ciclosporina es un undecapéptido cíclico hidrófobo de origen fúngico con propiedades inmunosupresoras.<sup>1,2</sup> Aunque su mecanismo de acción todavía se está investigando, la ciclosporina parece afectar al metabolismo de los linfocitos T cooperadores y los linfocitos T supresores, lo que provoca un deterioro del sistema inmunitario.<sup>3,5</sup> Las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina la hacen un fármaco muy eficaz para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunitarias y para la reducción de la incidencia del rechazo de tejidos tras el trasplante de órganos. El tratamiento con ciclosporina tiene una seguridad y una eficacia óptimas a un reducido intervalo de concentraciones, y puede provocar una serie de efectos adversos.<sup>6,7</sup> Los efectos adversos más importantes son el rechazo de órganos debido a una dosificación inadecuada, o la nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, cuya probabilidad aumenta con la concentración del fármaco.<sup>8-11</sup> La ciclosporina puede administrarse por vía oral o intravenosa. Como la absorción y el metabolismo hepático del fármaco varían mucho de un paciente a otro, hay una baja correlación entre los niveles en sangre y la dosis administrada.<sup>12</sup> Los factores que afectan a las concentraciones de ciclosporina en sangre incluyen la naturaleza del trasplante, la edad y el estado de salud general del paciente, y la administración concomitante de fármacos tales como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, eritromicina, rifampicina, cimetidina y ketoconazol.<sup>13-17</sup> En los trasplantes de órganos es esencial vigilar las concentraciones de ciclosporina para conseguir los efectos inmunosupresores óptimos en los pacientes.<sup>18-20</sup>

La medición de las concentraciones de ciclosporina en sangre, combinada con otros datos de laboratorio y con la evaluación clínica, es la mejor forma de optimizar la inmunosupresión y reducir al mínimo los efectos secundarios adversos en los receptores de trasplantes de órganos.

El análisis CEDIA Ciclosporina PLUS emplea la tecnología del ADN recombinante (patente estadounidense n.º 4708929) para producir un sistema único y homogéneo de enzimoanálisis.<sup>21</sup> El 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 enzimas totalmente activas que, en el formato del análisis, descomponen un sustrato y generan un cambio de color que puede medirse mediante espectrofotometría.

En el análisis, el analito de la muestra compete con el analito conjugado con un fragmento inactivo de β-galactosidasa por los lugares de unión de los anticuerpos. Si la muestra contiene analito, éste se fija al anticuerpo y deja libres los fragmentos enzimáticos inactivos, que forman enzimas activas. Si la muestra no contiene analito, el anticuerpo se fija al analito conjugado en el fragmento inactivo e inhibe la recombinación de los fragmentos de β-galactosidasa inactivos, impidiendo la formación de una enzima activa. La cantidad de enzima activa formada y el cambio de absorbencia resultante son directamente proporcionales a la cantidad de analito que contenga la muestra.

## Reactivos

- Tampón de reconstitución de AE:** contiene MOPS (tampón de ácido 3-[N-morfolino]propanosulfónico), 0,50 µg/mL de anticuerpos monoclonales anticiclosporina de ratón, estabilizador y conservante, 1 x 41 mL.
- 1a Reactivo de AE:** contiene 0,171 g/L de aceptor enzimático (microbiano), sales de tampón y conservante, 1 x 41 mL.
- 2 Tampón de reconstitución de DE:** contiene MES (tampón de ácido 2-[N-morfolino]etanosulfónico), detergente y conservante, 1 x 19 mL.
- 2a Reactivo de DE:** contiene 52 µg/L de donante enzimático (microbiano) conjugado con ciclosporina, 2,73 g/L de rojo de clorofenol-β-D-galactopiranosido, estabilizadores y conservante, 1 x 19 mL.
- 3 Reactivo de lisis:** contiene sales de tampón, detergentes y conservante, 1 x 98 mL.
- 4 Calibrador de rango bajo A:** contiene 0,45 g BSA y 0,063 µg Ciclosporina A.
- 5 Calibrador de rango bajo B:** contiene 0,45 g BSA y 1,125 µg Ciclosporina A.

## Material adicional:

Dos (2) botellas para analizador vacías de 20 ml.

## Material adicional requerido (pero no suministrado):

<b>REF</b>	<b>Descripción del kit</b>
100012	kit de calibrador de rango alto CEDIA Ciclosporina PLUS

Analizador químico clínico automatizado

Control o controles comerciales. Si desea información sobre el material de control adecuado, consulte con el servicio de asistencia técnica de Thermo Fisher Scientific.

## ⚠ Precauciones y advertencias

Tome las precauciones normales requeridas para la manipulación de todos los reactivos de laboratorio.

**PELIGRO:** El reactivo en polvo de AE contiene azida sódica en una concentración de ≤ 1,0% p/p. El reactivo en polvo de AE contiene albúmina sérica bovina (BSA) en una concentración de 55% p/p. El reactivo líquido EARB contiene 0,75% de suero bovino (fetal), < 0,1% de anticuerpo de C5A (ratón monoclonal) y < 0,13% de azida sódica. Los reactivos líquidos de lisis y EDRB contienen < 0,13% de azida sódica. Los calibradores contienen un 18% de albúmina sérica bovina (BSA) y ≤ 0,13% de azida sódica.

H317 - Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H334 - Puede provocar síntomas de alergia o asma, o dificultades respiratorias en caso de inhalación.

H412 - Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

EUH032 - En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.

Evitar respirar polvos, humos, gases, nieblas, vapores y aerosoles. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. Evitar las emisiones al medio ambiente. 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 la zona 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: Buscar asesoramiento o asistencia médica inmediata. En caso de experimentar síntomas de dificultad respiratoria: Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico. Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas. 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

Consulte la hoja de aplicaciones específica del instrumento para ver los parámetros del análisis. Prepare las soluciones siguientes utilizando reactivos y tampones fríos. Saque el kit del lugar de almacenamiento refrigerado (2-8 °C) justo antes de la preparación de las soluciones de trabajo.

En caso de vertido accidental, limpie y deseche el material según los procedimientos normales de trabajo del laboratorio, y las normativas locales y nacionales.

Si observa daños en el embalaje en el momento de la entrega, póngase en contacto con su representante de asistencia técnica (consulte la última página de este prospecto).

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 (tampón 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. Coloque el frasco directamente en el compartimento de reactivos del analizador o en el almacenamiento refrigerado (entre 2 y 8°C) y déjelo reposar 15 minutos antes de utilizarlo.

**Solución de aceptor enzimático R1:** conecte el frasco 1a (reactivo de AE) al frasco 1 de 70 mL (tampón 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 del adaptador. Deseche el frasco 1a.

Tape el frasco 1 lleno y déjelo reposar unos 5 minutos a temperatura ambiente (entre 15 y 25°C). Mézclelo suavemente de nuevo. Anote la fecha de la reconstitución en la etiqueta del frasco. Coloque el frasco directamente en el compartimento de reactivos del analizador o en un almacenamiento refrigerado (entre 2 y 8°C). Deje reposar el reactivo en el analizador al menos 15 minutos antes de utilizarlo.

Si su analizador no puede albergar la botella de 70 ml (botella 1), se han incluido dos (2) botellas más pequeñas de estilo trapezoidal. Decante el contenido de la botella 1, más grande, en cada una de las 2 botellas más pequeñas dividiendo el volumen en partes iguales.

**Reactivo de lisis:** el reactivo de lisis es líquido y no requiere reconstitución. Mezcle el contenido del frasco antes de cada uso invirtiendo suavemente el frasco dos o tres veces. Anote la fecha de apertura del frasco de reactivo de lisis en la etiqueta del frasco. Retire la tapa y vierta la cantidad de reactivo de lisis requerida en un recipiente de muestras de la forma indicada en la hoja de aplicaciones correspondiente del análisis CEDIA Ciclosporina PLUS.

**Uso de los códigos de barras:** los códigos de barras que hay sobre los frascos de reactivos son para el análisis de rango bajo. Las etiquetas de los reactivos tienen un sistema de código de barras único que la mayoría de analizadores ignoran si no reconocen. Si el analizador muestra un código de error, coloque el código de barras sobre una cinta de un color sólido. Póngase en contacto con el servicio técnico si necesitase asistencia.

**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 (donante enzimático) debe tener un color amarillo naranja. Un color rojo 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 compartimento de reactivos del analizador. Para obtener más información, consulte la hoja de aplicaciones específica del analizador.

**NOTA 4:** prepare la solución R2 antes de la R1.

**NOTA 5:** para garantizar la estabilidad del reactivo de AE reconstituido, evite la exposición continuada y prolongada a luz brillante.

Almacene los reactivos a entre 2 y 8°C. **NO LOS CONGEE.** 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 o a entre 2 y 8°C.

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

**Reactivo de lisis:** 60 días a entre 2 y 30°C.

**Calibrador:** 60 días a entre 2 y 8°C.

### Recogida y manipulación de muestras

Utilice sangre tratada con ácido edético (EDTA)<sup>22</sup>. Debe tenerse cuidado para mantener la integridad de la muestra desde el momento de la recogida hasta el del análisis. Las muestras deben etiquetarse con la hora de la extracción de la sangre y la hora de la última administración del fármaco. Las muestras deben taparse y analizarse en los siete días posteriores cuando se almacenan a entre 2 y 8°C, o en el mes posterior cuando se almacenan a -20°C. Evite la congelación y descongelación repetida de las muestras. No induzca la formación de espuma en las muestras.

### Preparación de las muestras

1. Deje que los calibradores, los controles y las muestras de pacientes alcancen la temperatura ambiente.
2. Mezcle suave pero minuciosamente las muestras (calibradores, controles o muestra de pacientes) antes de utilizarlas.
3. Mediante una pipeta, transfiera exactamente 100 mL de la muestra a un recipiente de muestras.
4. Utilice una pipeta repetidora para añadir exactamente 400 mL del reactivo de lisis CEDIA Ciclosporina PLUS a cada recipiente de muestras.
5. Agite bien cada recipiente durante entre 2 y 5 segundos en un agitador vortex.
6. Coloque los recipientes de muestras en el instrumento y realice el análisis.

**El hemolizado es estable durante 1,5 horas a entre 15 y 25°C en el recipiente de muestras.<sup>23</sup>**

El análisis CEDIA Ciclosporina PLUS está indicado para utilizarse con analizadores químicos clínicos automatizados. Los datos sobre el rendimiento en aplicaciones específicas están archivados en Microgenics Corporation, parte de Thermo Fisher Scientific.<sup>23</sup>

### Procedimiento del análisis

Póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Thermo Fisher Scientific para conocer los parámetros de su aplicación.

### Calibración

El análisis CEDIA Ciclosporina PLUS produce una curva lineal estándar si se emplean los calibradores adecuados del kit CEDIA Ciclosporina PLUS. El software del analizador permite reducir los datos mediante regresión lineal de mínimos cuadrados. Valide la calibración del análisis analizando el control o los controles comerciales con los rangos de recuperación establecidos para el análisis CEDIA Ciclosporina PLUS.

**NOTA:** Cada kit de calibradores incluye tarjetas de asignación de valores del calibrador. Antes de utilizar un nuevo kit de calibradores, compruebe los parámetros químicos que tenga para asegurarse de que las concentraciones del calibrador concuerdan con los valores de la tarjeta de asignación de valores.

### Frecuencia de la calibración

Se recomienda realizar una calibración:

- tras cambiar el frasco de reactivo,
- tras cambiar el lote de calibrador o de reactivo,
- tras realizar el mantenimiento mensual del instrumento, y
- cuando lo requieran los procedimientos de control de calidad.

### Rango de resultados

El rango de resultados del análisis bajo es de 25 a 450 ng/mL. La concentración mínima detectable del análisis CEDIA Ciclosporina PLUS es de 25 ng/mL.

El rango de resultados del análisis alto es de 450 a 2000 ng/mL.

### Muestras fuera del rango

Las muestras que obtengan un valor superior al del calibrador alto de Ciclosporina PLUS pueden clasificarse como > 2000 ng/mL; también puede diluirse una parte de la muestra original con una parte de sangre sin ciclosporina, someterse a lisis y volverse a analizar. Si en el laboratorio solo se realiza el ensayo de rango bajo de ciclosporinas, se pueden diluir muestras con concentraciones superiores al máximo detectable utilizando una parte de muestra original con 3 partes de sangre completa sin ciclosporinas, lisadas y reanalizadas.

1. Mezcle suave pero minuciosamente la muestra antes de utilizarla.
2. Prepare la dilución mezclando una parte de volumen de muestra de paciente y una parte de volumen de sangre completa sin ciclosporinas O una parte de volumen de muestra de paciente y 3 partes de volumen de sangre completa sin ciclosporinas.
3. Utilice una pipeta repetidora para añadir exactamente 400 µL del reactivo de lisis CEDIA Ciclosporina PLUS a cada recipiente de muestras.
4. Agite bien cada recipiente durante entre 2 y 5 segundos en un agitador vortex.
5. Coloque el recipiente o recipientes de muestras en el instrumento y vuelva a realizar el análisis.

El valor obtenido en el segundo análisis debe hallarse de la forma siguiente:

$$\text{Valor real} = \text{factor de dilución} \times \text{valor diluido}$$

$$\text{Factor de dilución} = \frac{(\text{Volumen de muestra} + \text{volumen de sangre completa sin ciclosporinas})}{\text{Volumen de muestra}}$$

Las muestras que obtengan valores inferiores al de la concentración mínima detectable del análisis deben clasificarse como < 25 ng/mL.

### Control de calidad y calibración

Cada laboratorio debe establecer su propia frecuencia de control.

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. Vigile los valores de los controles para comprobar si muestran tendencias o cambios. Si se detectan tendencias o cambios, o si el control no se recupera con el rango especificado, revise todos los parámetros de funcionamiento. Si desea asesoramiento adicional o información sobre el material de control adecuado, consulte con el servicio de asistencia técnica al cliente de Thermo Fisher Scientific. Todos los requisitos de control de calidad deben realizarse de acuerdo con las normas o los requisitos de acreditación locales, estatales o federales.

**NOTA:** vuelva a evaluar los objetivos y los rangos de los controles cuando cambie de lote de reactivo.

### Resultados y valores esperados

Para obtener información detallada sobre los cálculos, consulte el manual del operador o el protocolo específico del analizador empleado.

### Limitaciones<sup>23</sup>

El rendimiento del análisis CEDIA Ciclosporina PLUS sólo se ha determinado con sangre humana tratada con ácido edético (EDTA); no se ha establecido el rendimiento con otros fluidos corporales.

**Criterio:** recuperación de  $\pm 15$  ng/mL del valor inicial a concentraciones < 150 ng/mL, o  $\pm 10\%$  del valor inicial a > 150 ng/mL.

**Ictericia:** no se producen interferencias significativas hasta un índice de ictericia de 60 (concentración aproximada de bilirrubina no conjugada: 60 mg/dL).

**Lipemia:** las concentraciones de triglicéridos de hasta 1.000 mg/dL no producen interferencias significativas. Las concentraciones de colesterol de hasta 300 mg/dL no producen interferencias significativas. Las altas concentraciones de triglicéridos y colesterol pueden reducir el valor obtenido.

**Proteínas totales:** las concentraciones < 10 g/dL no interfieren. Las altas concentraciones de proteínas pueden reducir el valor obtenido.

**Factor reumatoideo:** las concentraciones < 100 UI/mL no interfieren.

**Rango del hematocrito:** 30,5-53,5%. Los niveles de hematocrito superiores pueden reducir el valor obtenido. En los pacientes que puedan presentar acumulación del metabolito (como los casos de insuficiencia hepática), valores inesperadamente altos de fármaco o prolongación del posttratamiento, este análisis puede complementarse con un método altamente específico para la determinación del compuesto original, como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

La incidencia de pacientes que tienen anticuerpos anti-β-galactosidasa de E. coli es bajísima. No obstante, con algunas muestras que contengan dichos anticuerpos pueden obtenerse resultados artificialmente altos que no se ajusten al perfil clínico. En esos casos, consulte con el servicio de asistencia técnica al cliente de Thermo Fisher Scientific.

Como en todos los análisis que emplean anticuerpos de ratón, existe la posibilidad de que los anticuerpos antiratón humanos (HAMA) de la muestra interfieran y hagan que se obtengan resultados falsos demasiado altos. Las extracciones de sangre deben realizarse a intervalos regulares después de la administración de ciclosporina.

### Valores esperados

No hay un rango terapéutico definitivo de ciclosporina en sangre. Los niveles óptimos de ciclosporina en sangre deberán determinarse teniendo en cuenta la complejidad del estado clínico, las diferencias individuales de sensibilidad a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos de la ciclosporina, la administración concomitante de otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el trasplante y otros factores. Los valores individuales de ciclosporina no pueden emplearse como indicador único de la necesidad de cambios en el régimen de tratamiento. Es necesario realizar una evaluación clínica minuciosa de cada paciente antes de hacer ajustes en el tratamiento, y cada usuario debe establecer sus rangos sobre la base de su experiencia clínica.<sup>24</sup> Los rangos usarán según la prueba comercial que se utilice. No deben emplearse factores de conversión para predecir valores de pacientes individuales. Debido a la variabilidad de los patrones de reactividad cruzada con los metabolitos, se recomienda utilizar siempre el mismo análisis para cada paciente individual.

### Características específicas de rendimiento<sup>23</sup>

A continuación se muestran los datos de rendimiento típicos obtenidos con el analizador Hitachi 911. Los resultados obtenidos en su laboratorio pueden ser distintos a estos datos. Para obtener información sobre el rendimiento específico de otros analizadores, consulte el protocolo de aplicación específico del analizador.

### Precisión

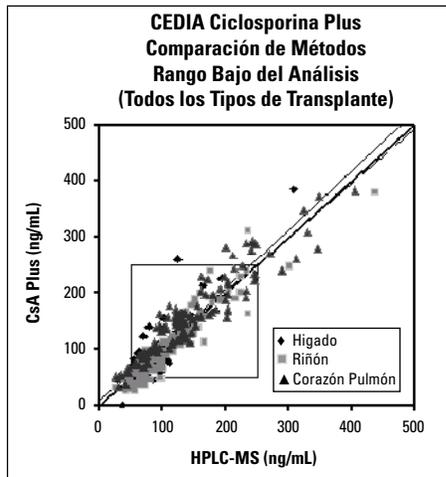
Los estudios de la precisión que emplearon reactivos envasados, sangre combinada y controles de sangre arrojaron los siguientes resultados en ng/ml: analizador Hitachi 911 (37°C), experimento de repetición modificado de la NCCLS, EP5-T (3 repeticiones diarias durante 21 días).

Análisis de rango bajo		Intraserial		Total		
Muestra	n	$\bar{x}$	SD	CV%	SD	CV%
CI	63	46,2	3,7	8,0	7,4	16,0
CII	63	199,7	5,9	2,9	9,1	4,6
Combinado Bajo	63	54	4,7	8,8	6,6	12,2
Combinado Alto	63	434,7	6,7	1,6	19,4	4,5

Análisis de rango alto			Intraserial		Total	
Muestra	n	$\bar{x}$	SD	CV%	SD	CV%
CIII	63	418	31,7	7,6	40,5	9,6
CIV	63	642	38,0	5,9	47,0	7,3
CV	63	1.257	49,9	4,0	63,9	5,1
Combinado Bajo	63	472	22,8	4,8	35,1	7,5
Combinado Alto	63	1.695	39,2	2,3	87,3	5,2

#### Comparación de métodos, rango bajo del análisis

Al comparar los resultados del análisis CEDIA Ciclosporina PLUS de Microgenics (y) con los de la cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masas (HPLC-MS) (x) en cuatro lugares, se obtuvo la siguiente correlación.



#### Análisis de rango bajo CEDIA Ciclosporina PLUS

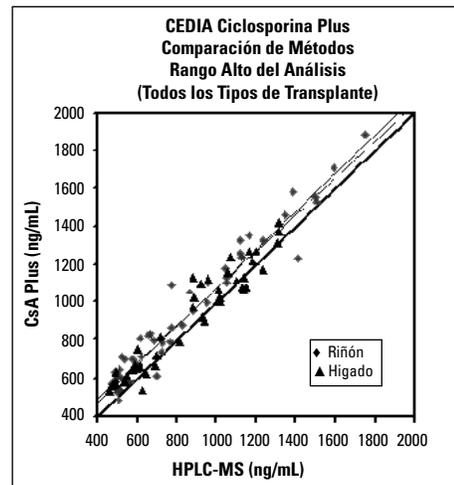
Al comparar los resultados del análisis CEDIA Ciclosporina PLUS de Microgenics (y) con los del inmunoanálisis de polarización fluorescente (x), el enzimoimmunoanálisis EMIT® y HPLC-MS (x) en cuatro lugares se obtuvieron las siguientes correlaciones.

Tipo de trasplante	Eje x	$S_{yx}$ de regresión lineal	$S_{yx}$ de Deming	r	n	Rango
Todas	HPLC-MS	$0,97x + 8$ 27	$1,05x - 2$ 27	0,93	311	25-386 ng/mL
Todas	EMIT	$1,05x + 6$ 16	$1,09x + 2$ 11	0,97	298	33-412 ng/mL
Todas	AxSYM	$1,00x + 2$ 19	$1,05x - 5$ 13	0,95	296	35-368 ng/mL
Todas	TDx	$0,87x - 18$ 20	$0,91x - 25$ 15	0,95	298	9-386 ng/mL
Corazón/Pulmón	HPLC-MS	$0,87x + 32$ 26	$0,93x + 24$ 26	0,94	109	31-383 ng/mL
Hígado	HPLC-MS	$1,10x + 0,9$ 25	$1,30x - 18$ 26	0,88	80	41-386 ng/mL
Riñón	HPLC-MS	$1,02x - 9$ 24	$1,09x - 17$ 16	0,94	122	25-379 ng/mL

La población estudiada en la comparación del análisis de rango bajo con HPLC-MS incluyó: 311 muestras de personas de entre 18 y 77 años de edad. Entre ellas hubo 107 muestras de casos agudos, 195 de crónicos, 109 de trasplantes de corazón-pulmones, 80 de hígado y 122 de riñón, extraídas de 228 individuos a concentraciones mínimas.

#### Comparación de métodos, rango alto del análisis

Al comparar los resultados del análisis CEDIA Ciclosporina PLUS (y) con los de HPLC-MS (x), se obtuvo la siguiente correlación.



#### Análisis de rango alto CEDIA Ciclosporina PLUS

Al comparar los resultados del análisis CEDIA Ciclosporina PLUS de Microgenics (y) con los del inmunoanálisis de polarización fluorescente (x), el enzimoimmunoanálisis EMIT® y HPLC-MS (x) en cuatro lugares se obtuvieron las siguientes correlaciones.

Tipo de trasplante	Eje x	$S_{yx}$ de regresión lineal	$S_{yx}$ de Deming	r	n	Rango
Todas	HPLC-MS	$0,97x + 98$ 81	$1,01x + 71$ 57	0,97	93	486-1.882 ng/mL
Todas	EMIT	$1,00x + 12$ 28	$1,00x + 11$ 20	0,99	343	12-1.979 ng/mL
Todas	AxSYM	$1,04x - 2$ 30	$1,05x - 4$ 21	0,99	344	3-1.857 ng/mL
Todas	TDx	$0,96x - 33$ 36	$0,97x - 35$ 26	0,99	334	15-1.932 ng/mL
Hígado	HPLC-MS	$0,94x + 99$ 73	$0,98x + 70$ 52	0,96	46	529-1.417 ng/mL
Riñón	HPLC-MS	$0,99x + 107$ 82	$1,02x + 84$ 58	0,97	47	486-1.882 ng/mL

La población estudiada en la comparación del análisis de rango alto con HPLC-MS incluyó: 93 muestras de personas de entre 30 y 72 años de edad. Ochenta y tres muestras de casos agudos, 8 de crónicos, 46 de trasplantes de hígado y 47 de riñón, extraídas de 21 individuos en las 8 horas posteriores a la administración de ciclosporina.

#### Linealidad

Para evaluar la linealidad, se diluyó un combinado de pacientes con altas concentraciones de ciclosporina con una muestra de sangre sin fármaco para su uso con el análisis de rango bajo; en el caso del análisis de rango alto, para la dilución se empleó un combinado de pacientes a los que se había administrado ciclosporina. A continuación se determinó el porcentaje de recuperación dividiendo el valor obtenido con el análisis por el valor esperado. Los valores esperados se generaron a partir de la pendiente e interceptación de la regresión de los valores obtenidos con el análisis.

% Muestra de Alta Concentración	Rango bajo del análisis			Rango alto del análisis		
	Valor Esperado (ng/mL)	Valor Obtenido (ng/mL)	% Recuperación	Valor Esperado (ng/mL)	Valor Obtenido (ng/mL)	% Recuperación
100,0	433	433	100,0	1.930	1.930	100,0
90,0	390	386	99,1	1.782	1.785	100,2
80,0	347	332	95,5	1.633	1.708	104,6
70,0	304	298	97,9	1.485	1.573	105,9
60,0	261	263	100,6	1.337	1.361	101,8
50,0	218	222	101,6	1.189	1.244	104,7
40,0	176	184	104,6	1.040	1.028	98,8
30,0	133	129	97	892	906	101,6
20,0	90	89	99,1	744	775	104,2
10,0	47	47	99,7	595	599	100,6
0,0	4	4	100,0	447	447	100,0

#### Recuperación

Para evaluar la recuperación del análisis, se añadió ciclosporina a 21 muestras de sangre normal. En cada conjunto de 21 muestras se añadió ciclosporina tal como se indica en la tabla. El porcentaje de recuperación se determinó dividiendo la dosis media de cada conjunto de 21 muestras a las que se había añadido ciclosporina por la cantidad teórica de ciclosporina añadida a las muestras.

Rango bajo del análisis			Rango alto del análisis		
N	21	21	N	21	21
Objetivo, ng/mL	150	300	Objetivo, ng/mL	600	1.600
x (ng/mL)	141	308	x (ng/mL)	590	1.570
% Recuperación	94	103	% Recuperación	98	98

#### Especificidad

Se ha comprobado la reactividad cruzada de los siguientes compuestos en el análisis CEDIA Ciclosporina PLUS mediante la adición in vitro de los compuestos a muestras de sangre que contenían aproximadamente 200 ng/mL de ciclosporina.

Compuesto	Concentración analizada (ng/mL)	Reactividad cruzada
AM 1	1.000	4,4
AM 9	1.000	20
AM 4n	1.000	16
AM 19	1.000	0,9
AM 4N9	1.000	1,0
AM 1c	1.000	1,6

Compuesto	Concentración analizada (ng/mL)	Dosis observada (ng/mL)	% Reactividad cruzada
Acetaminofeno	100.000	-0,2	< 0,015
Ácido micofenólico	50.000	-4,7	< 0,030
Ácido salicílico	100.000	0,7	< 0,015
Ácido valproico	100.000	-1,3	< 0,015
Ampicilina	100.000	0,4	< 0,015
Azatioprina	100.000	-5,2	< 0,015
Carbamazepina	100.000	-2,8	< 0,015
Cimetidina	100.000	1,7	< 0,015
Cloramfenicol	100.000	-1,3	< 0,015
Digitoxina	100.000	-1,2	< 0,015
Digoxina	100.000	-1,4	< 0,015
Dipiridamida	100.000	-4,1	< 0,015
Disopiramida	100.000	-3,3	< 0,015
Eritomicina	100.000	-2,8	< 0,015
Espectinomicina	100.000	-0,5	< 0,015
Fenobarbital	100.000	-10,1	< 0,015
Fenitoína	100.000	-3,1	< 0,015
FK506	20.000	3,8	< 0,075
Furosemida	100.000	-4,2	< 0,015
Gentamicina	100.000	-1,1	< 0,015
Kanamicina	100.000	0,1	< 0,015
Ketoconazol	100.000	-0,9	< 0,015
Lidocaína	100.000	-1,6	< 0,015
Metilprednisolona	100.000	-0,6	< 0,015
N-acetilprocainamida	100.000	-1,3	< 0,015
Penicilina-G (Sal de sodio)	100.000	-0,8	< 0,015
Prazosina	100.000	-0,7	< 0,015
Prednisolona	100.000	-2,4	< 0,015
Prednisona	100.000	-0,8	< 0,015
Procainamida HCL	100.000	-2,8	< 0,015
Rapamicina	5.000	-4,8	< 0,300
Rifampicina	60.000	-7,3	< 0,025
Sulfato de amikacina	100.000	0,7	< 0,015
Sulfato de estreptomina	100.000	1,1	< 0,015
Sulfato de kanamicina B	100.000	0,7	< 0,015
Sulfato de morfina	100.000	-5	< 0,015
Sulfato de quinidina	100.000	-1,6	< 0,015
Teofilina	100.000	0,2	< 0,015
Tobramicina	100.000	0,2	< 0,015
Triamtereno	100.000	-1,6	< 0,015
Vancomicina HCL	100.000	0	< 0,015
Verapamil	100.000	-0,3	< 0,015

#### Sensibilidad

La concentración mínima detectable del análisis CEDIA® Ciclosporina PLUS es de 25 ng/mL. El valor se determinó calculando la concentración de ciclosporina que ofrecería una respuesta igual a dos desviaciones estándar del calibrador bajo. La sensibilidad funcional que es la concentración más baja con un CV entre análisis de un 20% es de 40 ng/mL.

#### Bibliografía

- Borel J.F., Cyclosporine A - present experimental status. *Transplant Proc* 13: 344-348, (1981).
- Schreiber, S.L., Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 251: 283-287, (1991).
- Chaudhuri, B., Stephan, C. Only in the presence of immunophilins can cyclosporine and FK506 disrupt binding of Calcineurin A to its autoinhibitory domain yet strengthen interaction between Calcineurin A and B subunits. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215(2): 781-790, (1995).
- Britton, S., R. Palacios, Cyclosporine A Usefulness, Risks and Mechanism of Action. *Immunological Review* 65: 5, (1982).
- Keown, P.A., G.L. Essery, C.R. Stiller, N.R. Sinclair, R. Mullen, R.A. Ulan, Mechanisms of Immunosuppression by Cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 13(1): 386, (1981).
- Sells, R.A., *Transplantation Proceedings* 15: 2495, (1983).
- Alberchtsen, D., Soedal, G., Berg, K.J., Bondevik, H., Brekke, I.B., Fauchald, P., Jakobsen, A., Opedal, B.R. Rugstad, H.E. Thorsby, E., et al., Cyclosporine in Living Related and Cadaveric Renal Transplantation.
- Barton, C.H., Vaziri, N.D. Cyclosporine nephrotoxicity. *International J of Artificial Organs* 8: 291-296, (1985).
- Myers, B.D. et al. Cyclosporine - associated chronic nephrotoxicity. *N Engl J Med* 311: 699-705, (1984).
- Atkinson, K., et al., *Transplantation Proc.* 15: 2761, (1983).
- Hows, J.M., Chipping, P.M., Fairhead, S., Smith, J., Baughan, A., Gordin-Smith, E.C., Nephrotoxicity in Bone Marrow Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A. *Br. J. Hematol* 54(1): 69-78, (1983).
- Rosano, T.G., Freed, B.M., Pell, M.A., and Lempert, N. Cyclosporine metabolites in human blood and renal tissue. *Transplant Proc* 18 (Suppl 5): 35-40, (1986).
- Giacherio, D., T. Annesley. Cyclosporine: Monitoring the Dosage of a New Immunosuppressant, *Medilab April/May*: 20-25, (1985).
- Kahan, B.D., et al., *Transplantation Proc.* 15: 446, (1983).
- National Academy of Clinical Biochemistry/American Association for Clinical Chemistry Task Force on Cyclosporine Monitoring. *Clinical Chemistry* 33(7): 1269-1288, (1987).
- Van Buren, D., Wideman, C.A., Reid, M. et al., The antagonistic effect of rifampin upon cyclosporine bioavailability. *Transplant Proc* 18: 25-34, (1986).
- Freeman, D.J., Lanpacis, A., Keown, P.A., Stiller, C.R., Carrather, S.G. Evaluation of Cyclosporine-Phenytoin interaction with observations on cyclosporine metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 18: 887-893, (1984).
- Oellerich, M., Armstrong, V.W., Kahan, B. et al., Lake Louise consensus conference on cyclosporine monitoring in organ transplantation: Report of the Consensus Panel. *Ther. Drug Monit.* 17(6): 642-654, (1995).
- Morris, R.G., Russ, G.R., Cervieeli, M.J. et al., Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporine Neoral® at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther. Drug Monit.* 24(4): 479-485, (2002).
- Andrews, D.J., and Cramb, R. Cyclosporine: revisions in monitoring guidelines and review of current analytic methods. *Ann. Clin. Biochem.* 39: 424-435, (2002).
- Henderson, D.R., Friedman, S.B., Harris, J.D., Manning, W.B., Zoccoli, M.A. CEDIA, A New Homogeneous Immunoassay System. *Clin Chem*, 32(9): 1637-1641, (1986).
- Potter JM, Sef H. Cyclosporine A: Variation in whole blood levels related to in vitro anticoagulant usage. *Therapeutic Drug Monit.* 8:122-123, (1986).
- Data on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
- Food and Drug Administration. Guidance Criteria for Cyclosporine PMAs. (1992).

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

#### Otros países:

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

CEDIA es una marca registrada de Roche Diagnostics.

10007380-19-ES  
2024 07

**Thermo**  
SCIENTIFIC