

IVD Para uso diagnóstico in vitro

Rx Only

REF 100276

Indicaciones

El análisis CEDIA® de ácido micofenólico (MPA, por sus siglas en inglés) es un producto sanitario para diagnóstico in vitro indicado para la determinación cuantitativa de ácido micofenólico en plasma humano con analizadores químicos clínicos automatizados, como ayuda en el control del tratamiento con ácido micofenólico en pacientes con trasplante renal y cardíaco.

Resumen y explicación del análisis

El ácido micofenólico (MPA), metabolizado a partir del profármaco mofetil micofenolato (MMF, Cell-Sept®) o micofenolato sódico, es ampliamente utilizado para la prevención del rechazo en pacientes receptores de trasplantes renales, cardíacos o hepáticos¹⁻⁵. Tras la administración, el MMF y el micofenolato sódico se absorben rápida y extensamente, y se hidrolizan a MPA^{1,4}. Bioquímicamente, el MPA es un inhibidor potente y específico de la inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH, por sus siglas en inglés), una enzima para la síntesis de novo de purina utilizada por los linfocitos B y T^{1,6}. La inhibición de la IMPDH por el MPA suprime la proliferación de los linfocitos B y T debido a su dependencia de la síntesis de novo de purina y en consecuencia, ocasiona inmunosupresión. A concentraciones clínicamente importantes, el MPA se encuentra unido a la albúmina sérica en aproximadamente un 97%, con una constante de disociación baja de 13 μM ^{3,7-9}. En los pacientes, la UDP-glucuronosil transferasa sigue metabolizando al MPA principalmente a MPAG, el glucurónido fenólico del MPA, que es farmacológicamente inactivo^{1,3} y, en menor grado, al acil glucurónido del MPA (AcMPAG). Existe una amplia variación entre pacientes en la relación de AcMPAG a MPA^{9,11}, la cual puede verse afectada por los fármacos administrados concomitantemente, el momento de toma de la muestra u otros factores. Se demostró que la relación molar de AcMPAG a MPA basada en el AUC era del 17% al 20% (del 26% al 31% por peso), según Tedesco-Silva et al.⁹ y de aproximadamente el 10% (del 13% al 17% por peso), según Shipkova et al.¹⁰. Kuypers et al observaron una relación del 5,7% al 15,4%¹¹. La vigilancia de los niveles de MPA puede ser importante para lograr un uso efectivo del fármaco y para minimizar efectos secundarios adversos en los pacientes^{1,4}.

El análisis de MPA CEDIA usa tecnología de ADN recombinante (Patente EE.UU. n.º 4708929) para producir un sistema de enzimoanálisis homogéneo único¹². El análisis se basa en la enzima β -galactosidasa, que ha sido modificada genéticamente para crear dos fragmentos inactivos denominados donante enzimático (DE) y aceptor enzimático (AE). Estos fragmentos se vuelven a asociar espontáneamente para formar enzimas plenamente 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 al DE de β -galactosidasa por un número limitado de sitios de unión en el anticuerpo. Si hay analito presente en la muestra, se une al anticuerpo dejando al conjugado de DE libre para formar enzimas activas con el AE. Si no hay el analito presente en la muestra, el anticuerpo se une al analito conjugado al DE, inhibiendo la reasociación del DE al AE, y no se forma ninguna enzima activa. La cantidad de enzima activa formada y el cambio de absorbencia resultante son directamente proporcionales a la cantidad de fármaco presente en la muestra.

Reactivos y calibradores

- 1** **Tampón de reconstitución del AE:** Contiene TES {ácido N-[Tris (hidroximetil) metil]-2-aminoetano-sulfónico}, anticuerpos policlonales anti-MPA, estabilizante y conservante (1 x 26 ml).
- 1a** **Reactivo de AE:** Contiene 0,118 g/l de aceptor enzimático (microbiano), sales de tampón y conservante (liofilizado).
- 2** **Tampón de reconstitución del DE:** Contiene fosfato de potasio, detergente y conservante (1 x 11 ml).
- 2a** **Reactivo de DE:** Contiene 58 $\mu\text{g/l}$ de donante enzimático conjugado a MPA (microbiano), 3,0 g/l de rojo clorofenol- β -D-galactopiranosido, estabilizantes y conservante (liofilizado).

Materiales adicionales suministrados:

Dos (2) botellas vacías de 20 ml.

Material adicional requerido (pero no suministrado):

REF	Descripción del kit
100277	Kit de calibradores de ácido micofenólico CEDIA®
100278	Kit de controles 1 de ácido micofenólico MAS®
100279	Kit de controles 2 de ácido micofenólico MAS®
100280	Kit de controles 3 de ácido micofenólico MAS®

Analizador químico clínico automatizado

Precauciones y advertencias

Para uso diagnóstico in vitro solamente

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

ATENCIÓN: Los materiales de origen humano usados en la formulación de los controles de MPA MAS se analizaron para detectar la presencia de VIH-1 y 2, virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C utilizando métodos aprobados por la FDA, y los hallazgos fueron negativos. Sin embargo, puesto que ningún método puede descartar el riesgo potencial de infección con absoluta certeza, el material debe manipularse como potencialmente infeccioso de acuerdo a las normas OSHA para patógenos hemáticos. En caso de exposición, deben seguirse las directrices de las autoridades sanitarias responsables.

PELIGRO: El reactivo en polvo contiene $\leq 56\%$ p/p de albúmina sérica bovina (BSA) y $\leq 2,0\%$ p/p de azida sódica. El reactivo líquido contiene $\leq 1,0\%$ de albúmina sérica bovina, $\leq 0,3\%$ de azida sódica, $\leq 0,1\%$ de anticuerpo específico contra el fármaco y 2,0% de antisuero (cabra).

H317 - Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

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 y aerosoles. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse 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 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 de los reactivos

Consulte la hoja de aplicaciones específica del instrumento para ver los parámetros del análisis. Prepare las siguientes soluciones usando tampones y reactivos refrigerados (2-8 °C). Extraiga el kit del lugar de almacenamiento refrigerado inmediatamente antes de preparar 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 los reactivos en el siguiente orden para minimizar el riesgo de contaminación.

Solución de donante enzimático R2: Conecte el frasco 2a (reactivo de DE) al frasco 2 (tampón de reconstitución del 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 lleno y déjelo reposar durante 5 minutos aproximadamente a temperatura ambiente (15-25 °C). Vuelva a mezclar suavemente y anote la fecha de reconstitución en la etiqueta del frasco. Coloque el frasco directamente en el compartimiento de reactivos del analizador o en almacenamiento refrigerado (2-8 °C), y déjelo reposar 15 minutos antes de usarlo.

Solución de aceptor enzimático R1: Conecte el frasco 1a (reactivo de AE) al frasco 1 (tampón de reconstitución del 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 y deséchelo. Tape el frasco 1 lleno y déjelo reposar durante 5 minutos aproximadamente a temperatura ambiente (15-25 °C). Vuelva a mezclar suavemente y anote la fecha de reconstitución en la etiqueta del frasco. Coloque el frasco directamente en el compartimiento de reactivos del analizador o en almacenamiento refrigerado (2-8 °C), y déjelo reposar 15 minutos antes de usarlo.

Si su analizador no puede albergar la 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.

Nota 1: Los componentes suministrados en este kit están concebidos para utilizarse como una unidad integral. No mezcle componentes de diferentes lotes de kits del análisis de MPA CEDIA® ni de otros kits CEDIA.

Nota 2: Evite la contaminación cruzada de reactivos colocando los tapones de los frascos de reactivo en el frasco de reactivo correspondiente. La solución R2 (reactivo de DE) debe tener un color amarillo anaranjado. 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 compartimiento de reactivos del analizador. Para obtener más información, consulte la hoja de aplicaciones específica del analizador.

Nota 4: Para garantizar la estabilidad del reactivo de AE reconstituido, evite la exposición continuada y prolongada a luz brillante.

Condiciones de almacenamiento

Almacene los componentes a la temperatura adecuada. **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 o a 2-8 °C

Solución R2: 60 días refrigerada en el analizador o a 2-8 °C

Recogida y manipulación de muestras

Use muestras de plasma con Na_2EDTA o K_2EDTA . Debe procederse con cuidado para preservar la integridad de la muestra desde el momento de su recogida hasta la realización del análisis. El etiquetado de la muestra debe reflejar la hora de la recogida de la muestra de sangre y de la última administración de fármacos. Las muestras deben taparse y analizarse antes de 14 días si se mantienen almacenadas a 2-8 °C (criterios de aceptación +/- 10% de recuperación) o en un plazo de 5 meses si se almacenan a ≤ -20 °C^{4,13}. Evite la congelación y descongelación repetida de las muestras. No induzca la formación de espuma en las muestras.

Uso de los códigos de barras: 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.

Procedimiento del análisis

Calibración

El análisis de MPA CEDIA produce una curva estándar con los calibradores de MPA CEDIA apropiados. Antes de analizar muestras de un paciente, valide la calibración, analizando controles con rangos de recuperación establecidos para el ensayo de MPA CEDIA.

Nota: Se incluye una tarjeta de asignación de valores para el calibrador en cada kit del calibrador de MPA CEDIA. Antes de usar un nuevo kit, verifique los parámetros químicos para confirmar que las concentraciones del calibrador coinciden con los valores impresos en la tarjeta de asignación de valores.

Frecuencia de la calibración

Se recomienda realizar una calibración:

- Siempre que sea necesario, siguiendo los procedimientos de control de calidad del laboratorio, y
- Después de cambiar un frasco de reactivo
- Después de cambiar el lote (kit) de calibradores o de reactivos
- Después de realizar las tareas mensuales de mantenimiento del instrumento

Rango de resultados

El rango de resultados para el análisis de MPA CEDIA es de 0,3 a 10 µg/ml.

Muestras fuera del rango

Las muestras con > 10 µg/ml pueden incluirse en el informe como «concentración > 10 µg/ml», o diluirse 1:1 (una parte de la muestra original y una parte del calibrador negativo) y analizarse de nuevo. El valor obtenido en el segundo análisis debe obtenerse de la forma siguiente:

$$\text{Valor real} = 2 \times \text{valor diluido}$$

Las muestras con un resultado inferior a la sensibilidad funcional del análisis deben comunicarse en el informe como < 0,3 µg/ml.

Control de calidad y calibración

Cada laboratorio debe establecer su propia frecuencia de control. Las buenas prácticas de laboratorio indican que deben probarse como mínimo dos concentraciones (por ejemplo, puntos de decisión médica bajo y alto) de control de calidad cada día que se analizan muestras de pacientes y cada vez que se realiza 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 dentro del rango especificado, revise todos los parámetros de funcionamiento. Si necesita más asistencia o recomendaciones sobre el material de control apropiado, póngase en contacto con el Servicio de asistencia técnica de Microgenics. 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 rangos y los valores diana de los controles después de cada cambio de lote (kit) de reactivos.

Limitaciones: Sustancias que producen interferencias

No se han establecido las características de rendimiento del análisis de MPA CEDIA® para otros líquidos corporales además del plasma humano.

Criterios de aceptación: Con relación a la información de interferencia que aparece a continuación, se consideró que el rendimiento era aceptable (sin interferencias significativas) cuando la recuperación de MPA era de ± 0,3 µg/ml a concentraciones iniciales < 3 µg/ml o de ± 10% de las concentraciones iniciales > 3 µg/ml.

Ictericia: Ausencia de interferencias significativas de la bilirrubina no conjugada hasta una concentración de 20 mg/dl.

Lipemia: Ausencia de interferencias significativas de los triglicéridos hasta una concentración de 1600 mg/dl y del colesterol hasta 400 mg/dl.

Proteínas totales: Ausencia de interferencias significativas de las proteínas totales hasta 10 g/dl.

Factor reumatoide: Ausencia de interferencias significativas del factor reumatoide hasta una concentración de 2000 UI/ml.

Hemoglobina: Ausencia de interferencias significativas de la hemoglobina hasta una concentración de 1000 mg/dl.

Concentración de EDTA: Se recomendó el uso de muestras de plasma recogidas en el tubo con anticoagulante EDTA para el análisis de MPA 15. No se observaron interferencias significativas con la cantidad normal de muestras recogidas en tubos VACUTAINER® (tapón púrpura). Sin embargo, si la muestra recogida llena menos de 1/3 del tubo, la elevada concentración de EDTA resultante causará una sobrevaloración relativa de la concentración de MPA.

Otros anticoagulantes: Aunque el plasma que contiene anticoagulante EDTA es la matriz preferida para la determinación de MPA, se evaluó la heparina para determinar interferencias. No se observaron interferencias significativas con este anticoagulante. Para todos los anticoagulantes, ninguna muestra recogida debe llenar menos de 1/3 del tubo para el análisis de MPA CEDIA, ya que tendría a mostrar una mayor recuperación de MPA.

Anticuerpos contra β-galactosidasa de E. coli: La incidencia de pacientes que tienen anticuerpos contra β-galactosidasa de E. coli es extremadamente baja. Sin embargo, algunas muestras que contienen estos anticuerpos pueden mostrar concentraciones erróneamente elevadas de MPA, las cuales pueden ser incoherentes con el perfil clínico del paciente. Si sospecha que se está produciendo esta situación, póngase en contacto con el Servicio técnico de Microgenics para solicitar ayuda.

Limitaciones: Diferencia y variación entre ensayos

Diferentes inmunoanálisis pueden arrojar resultados variables para la misma muestra debido a variaciones específicas del análisis en la reactividad cruzada del metabolito. Los pacientes con disminución del aclaramiento (p.ej. insuficiencia renal) pueden presentar la mayor variación. Para estos pacientes, el uso de este análisis puede complementarse con un método cromatográfico específico para MPA. Debido al sesgo o la dispersión potenciales al comparar el análisis de MPA CEDIA y la HPLC para detección de MPA en muestras, es importante que cada laboratorio establezca su rango terapéutico basado en su propia población de pacientes.

Limitación: Reactividad cruzada con AcMPAG

El análisis tiene una reactividad cruzada del 158% con AcMPAG que puede causar un sesgo positivo en comparación con otros métodos, como la LC-MS/MS, que no tienen reactividad cruzada. El sesgo en relación con la LCMS para cualquier muestra de paciente individual está relacionado en parte con la concentración de AcMPAG en esa muestra particular.

Valores esperados

No se ha establecido por completo el rango terapéutico óptimo para el MPA en plasma. Además, los rangos de concentraciones de MPA óptimos en el paciente pueden variar dependiendo del análisis específico y de su reactividad cruzada con los metabolitos (consulte la reactividad cruzada observada con este análisis en el apartado de reactividad cruzada, a continuación). Por lo tanto, se deben establecer rangos óptimos para cada prueba comercial y no se pueden usar de manera intercambiable los valores obtenidos con diferentes métodos de análisis, ni se deben aplicar factores de corrección. Los laboratorios deben incluir la identificación del análisis utilizado en los informes de los pacientes para ayudar a la interpretación de los resultados.

Los rangos óptimos dependen del tipo de trasplante y de los fármacos administrados concomitantemente, así como del estado clínico del paciente, de las diferencias individuales en la sensibilidad a los efectos inmunosupresores y tóxicos del MPA, del tiempo transcurrido desde el trasplante y de varios otros factores. Los valores individuales de MPA no pueden utilizarse como el único indicador para realizar cambios en el régimen de tratamiento y cada paciente debe ser evaluado clínicamente de forma exhaustiva antes de realizar cambios en los regímenes de tratamiento. Cada institución debe establecer los rangos óptimos basándose en el análisis específico utilizado y en otros factores relevantes para su población de pacientes.

En las referencias ¹⁶⁻²⁰ se incluyen ejemplos de la literatura que discuten los rangos óptimos observados para el MPA. Se deben tener en cuenta aspectos tales como los análisis específicos, las características clínicas específicas y el momento de la toma de muestras en estas referencias.

Características específicas de rendimiento

Los datos de rendimiento típicos para el análisis de MPA CEDIA en el analizador Hitachi 917 se proporcionan a continuación ¹⁰. Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir de estos datos. Si desea obtener más información acerca de los datos de rendimiento específicos del analizador, consulte el protocolo de aplicación específico del analizador o póngase en contacto con la Asistencia técnica de Microgenics.

Precisión

Se llevaron a cabo estudios de precisión intraserial y de la serie total (reproducibilidad) con muestras de pacientes con trasplantes tratados con MMF, plasma al que se había añadido MPA y controles. El grupo 2 estuvo constituido por muestras de pacientes con trasplantes y los grupos 1 y 3, por muestras de plasma negativo para MPA a las que se había añadido MPA. Todas las muestras se analizaron en un total de 21 ensayos durante 11 días, usando el protocolo modificado de CLSI (EP5A). El instrumento se calibró para cada ensayo. Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

Precisión intraanálisis y total (reproducibilidad)

Muestra	N	Media	Intraserial		Serie total	
			DE	CV%	DE	CV%
Muestras combinadas de pacientes 1	126	1,0	0,06	5,6	0,08	7,7
Muestras combinadas de pacientes 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Muestras combinadas de pacientes 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2,3
Control 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Control 2	126	2,7	0,06	2,2	0,13	4,8
Control 3	126	5,9	0,12	2,0	0,20	3,3

Linealidad

Para evaluar la linealidad del análisis, se diluyó una muestra de plasma de paciente con una alta concentración usando una muestra de plasma sin MPA para obtener una serie de muestras en todo el rango dinámico del análisis. Cada muestra se evaluó por quintuplicado y se utilizó el valor promedio como resultados medidos. El porcentaje de recuperación se determinó dividiendo la concentración de MPA observada entre la concentración esperada. Las concentraciones esperadas se determinaron multiplicando la mayor concentración evaluada por un factor de dilución.

Muestras diluidas	Valor esperado (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Recuperación (%)
Nivel 1	9,8	9,8	-
Nivel 2	7,4	7,4	100
Nivel 3	4,9	4,9	100
Nivel 4	3,4	3,3	97
Nivel 5	2,5	2,3	92
Nivel 6	1,0	0,9	90
Nivel 7	0,5	0,4	80
Nivel 8	0,0	0,0	-

Recuperación

Para evaluar la recuperación del análisis, se añadió MPA a plasma sin MPA y a muestras de pacientes con trasplante que contenían MPA. Las muestras se evaluaron en 21 repeticiones para la matriz de plasma normal y en 5 repeticiones para la matriz de muestras de trasplante. La recuperación se calculó dividiendo la concentración observada de cada muestra entre la concentración esperada de MPA agregado más el MPA presente originalmente en las muestras.

Plasma sin MPA

Valor esperado (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Recuperación (%)
0,0	0,0	-
0,5	0,5	100
1,0	0,9	90
2,5	2,5	100
3,5	3,2	91
7,0	6,5	93

Plasma de pacientes con trasplante

Valor esperado (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Recuperación (%)
Paciente 1		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
Paciente 2		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

Especificidad

Para la prueba de reactividad cruzada, se añadieron diferentes concentraciones de metabolitos glucurónidos del MPA a plasma que contenía MPA. Se calculó la reactividad cruzada estimada de los compuestos usando la fórmula, y los resultados se muestran en la siguiente tabla.

$$\frac{(\text{concentración medida} - \text{concentración control}) \times 100\%}{\text{concentración del reactivo cruzado evaluado}}$$

Reactividad cruzada con metabolitos del MPA

Compuesto	Concentración evaluada (µg/ml)	Reactividad cruzada (%)
7-O-Glucurónido MPA (MPAG)	1000	0,0
Acil glucurónido MPA (AcMPAG)	10,0	164,0
	3,0	170,0
	1,8	144,4
	0,9	177,8
	0,3	133,3
		Promedio 158

Nota: Debido a la reactividad cruzada con el AcMPAG en el análisis de MPA CEDIA, se prevé un sesgo positivo potencial entre el análisis de MPA CEDIA y la LC-MS/MS.

Se evaluaron otros inmunosupresores para determinar la reactividad cruzada con el análisis. Los compuestos que aparecen a continuación no mostraron reactividad cruzada en el análisis de MPA CEDIA.

Compuestos	Concentración evaluada, µg/ml
Sirolimus	0,3
Tacrolimus	0,3
Ciclosporina	10

Se evaluaron fármacos comunes en plasma sin MPA para determinar su reactividad cruzada con el análisis. Los compuestos que aparecen a continuación no mostraron reactividad cruzada en el análisis de MPA CEDIA.

Compuestos	Concentración evaluada, µg/ml
Aciclovir	100
Ácido valproico	100
Amikacina	100
Ampicilina	100
Anfotericina B	50
Azatioprina	100
Carbamazepina	100
Cimetidina	100
Ciprofloxacino	100
Cloranfenicol	100
Digitoxina	10
Digoxina	10
Disopiramida	100
Eritromicina	100
Espectinomicina	100
Estreptomomicina	100
Fenitoína	100
Fenobarbital	100
Flucitosina	100
Fluconazol	100
Furosemida	100
Ganciclovir	100
Gentamicina	100
Hidrocortisona	100
Itraconazol	100
Kanamicina A	100
Kanamicina B	100
Ketoconazol	100
Lidocaína	100
Metilprednisolona	100
Morfina	100
N-acetilprocainamida	100
Paracetamol	100
Penicilina	100
Prazosina	100
Prednisolona	100
Prednisona	100
Procainamida	100
Quinidina	100
Rifampicina	60
Salicilato de sodio	50
Teofilina	100
Tobramicina	100
Triamtereno	100
Vancomicina	100
Verapamil	100

Dosis mínima detectable

La dosis mínima detectable (LDD, por sus siglas en inglés) se define como la concentración más baja que puede diferenciarse de cero con una confianza del 95%. Se determinó la dosis mínima detectable (LDD) en 21 muestras de plasma negativas para MPA y se obtuvo un valor de LDD de 0,2 µg/ml.

Sensibilidad funcional

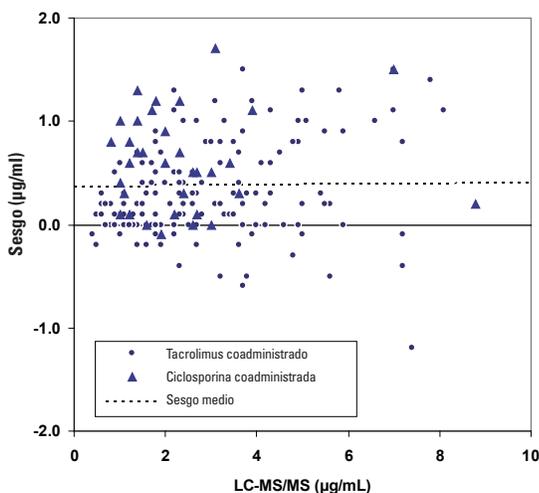
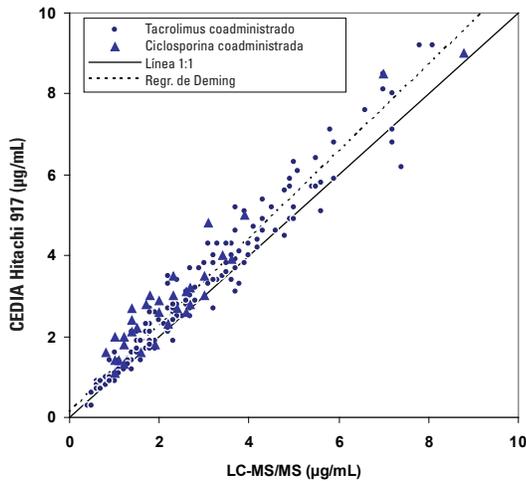
La sensibilidad funcional, definida como la concentración más baja del fármaco que proporciona un coeficiente de variación (CV%) < 20%, es de 0,3 µg/ml para el análisis de MPA CEDIA. A esta concentración, el sesgo es de aproximadamente 0,01 µg/ml, la recuperación del 104% y el CV del 17,6%.

Comparación de métodos

En un estudio de comparación de métodos en el que se utilizó la LC-MS/MS como método de referencia, se evaluó un total de 188 muestras de pacientes adultos con trasplante tratados con mofetil micofenolato o micofenolato sódico, obtenidas antes de la administración del fármaco. La siguiente tabla resume los resultados del estudio y muestra los análisis separados por tipo de trasplante y juntos usando el EP Evaluator. En la columna del método de regresión, se muestran los resultados de pendiente y ordenada en el origen con los intervalos de confianza del 95% entre paréntesis.

Muestra	N	Método de regresión	r	
Plasma Corazón	96	Pendiente de mínimos cuadrados Ordenada en el origen de mínimos cuadrados	1,114 (1,061 a 1,166) 0,20 (0,05 a 0,36)	0,9743
		Pendiente de Deming Ordenada en el origen de Deming	1,147 (1,094 a 1,200) 0,12 (-0,04 a 0,28)	
Plasma Riñón	92	Pendiente de mínimos cuadrados Ordenada en el origen de mínimos cuadrados	1,127 (0,974 a 1,080) 0,16 (-0,03 a 0,36)	0,9711
		Pendiente de Deming Ordenada en el origen de Deming	1,060 (1,006 a 1,113) 0,06 (-0,13 a 0,25)	
Plasma Todos	188	Pendiente de mínimos cuadrados Ordenada en el origen de mínimos cuadrados	1,054 (1,015 a 1,092) 0,22 (0,09 a 0,34)	0,9698
		Pendiente de Deming Ordenada en el origen de Deming	1,089 (1,051 a 1,128) 0,12 (-0,01 a 0,25)	

La mayoría de los pacientes había recibido un tratamiento conjunto con tacrolimus (n=153), indicado con círculos en los siguientes gráficos. Los demás recibieron conjuntamente ciclosporina (n=34), indicada con triángulos en los siguientes gráficos.



N = 188
Media (Y-X) = 0,37
DE (Y-X) = 0,47
1,96 DE = 0,92
Media + 1,96 DE = 1,29
Media - 1,96 DE = -0,55

Bibliografía

- Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P, et al. Mycophenolate mofetil: A report of the consensus panel. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 690-699.
- Shaw LM, Korecka M, Breeman RV, et al. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem.* 1998; 31(5): 323-328.
- Oellerich M, Shipkova M, Schutz E, et al. Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2000; 22(1): 20-26.
- Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a round table discussion. *Ther Drug Monit.* 2001; 23(4): 305-315.
- Physicians' Desk Reference, 58th ed. Thomson PDR at Montvale, NJ. 2004; CellCept®: 2884-2891.
- Stintchak MD, Fleming MA, Futer O, et al. Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell.* 1996; 85: 921-930.
- Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relationship to pharmacodynamics. *Clin Chem.* 1995; 41: 1011-1017.
- Shaw LM, Nowak I. Mycophenolic acid: Measurement and relationship to pharmacological effects. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 685-689.
- Tedesco-silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, Schmouder R. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2005;37(2):852-855.
- Shipkova M, Armstrong VW, Weber L et al. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acylglucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2002, 24:390-399.
- Kuypers DRJ, Vanrenterghem Y, Squifflet JP et al. Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit* 2003; 25:609-622.
- Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clin chem.* 1986; 32: 1637-1641.
- De Loor H, Naesens M, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Stability of mycophenolic acid and glucuronide metabolites in human plasma and the impact of deproteinization methodology. *Clinica chimica Acta.* 2008;389(1-2):87-92.
- Data on file at Microgenics Corporation.
- Shaw LM, Nicholls A, Hale M, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Therapeutic Monitoring of Mycophenolic Acid, A Consensus Panel Report. *Clin Biochem.* 1998; 31(5): 317-332.
- Kuypers D, de Jonge H, Naesens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics.* 2008; 30(4): 673-683.
- Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Comparison of the Emit Immunoassay with HPLC for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Pediatric Renal-Transplant Recipients on Mycophenolate Mofetil Therapy. *Clin Chem.* 2002; 48(3): 517-525.
- Kaczmarek I, Bigdeli AK, Vogeser M, et al. Defining Algorithms for Efficient Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(4): 419-427.
- Van Gelder T, Meur YL, Shaw LM, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2006; 28(2): 145-154.
- Cox VC and Ensom MHH. Mycophenolate Mofetil for Solid Organ Transplantation: Does the Evidence Support the Need for Clinical Pharmacokinetic Monitoring? *Ther Drug Monit.* 2003;25: 137-157.

Glosario:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
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

En otros países:

Póngase en contacto con su representante local de ventas.

CEDIA es una marca registrada de Roche Diagnostics.

Thermo
SCIENTIFIC

10009470-14-ES
2024 01