



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-39894014-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el N° EX-2020-39894014-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma **PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica)** solicita autorización para la venta del Producto Médico para diagnóstico de uso in vitro denominado: **Cobas PRO System**.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99. Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico in vitro que establece que el producto reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia y corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médicos para diagnóstico in vitro objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro: **Cobas PRO System.**, de acuerdo con lo solicitado por **PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica)** ., con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2022-17173364-APN-INPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM 740-650”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de usos autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.-

#### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

**NOMBRE COMERCIAL: Cobas PRO System.**

**INDICACIÓN DE USO:** 1. Catálogo N° 8058849190 – VANC3: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la vancomicina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 2. Catálogo N° 8445605190 – VANC3: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la vancomicina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 3. Catálogo N° 8057613190 – DIG: Test in vitro para la determinación cuantitativa de digoxina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 4. Catálogo N° 8058814190 – VALP2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de ácido valproico en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 5. Catálogo N° 8445575190 – VALP2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de ácido valproico en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 6. Catálogo N° 8058601190 – PHNY2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la fenitoína en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 7. Catálogo N° 8445567190 – PHNY2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la fenitoína en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 8. Catálogo N° 8058636190 – SALI: Prueba in vitro para la determinación cuantitativa de niveles tóxicos de salicilato en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 9. Catálogo N° 8056684190 – ACET2: Test diagnóstico in vitro para la determinación cuantitativa de sobredosis de acetaminofén (paracetamol) en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 10. Catálogo N° 8057435190 – CARB4: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la carbamacepina en suero y plasma en

los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 11. Catálogo N° 8058580190 – PHNO2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de fenobarbital en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

**FORMA DE PRESENTACIÓN:** 1) Envase por 200 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de vancomicina; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'- bis(2-etanosulfónico)), pH 7.2; conservante; estabilizador. R3 Anticuerpo monoclonal anti-vancomicina (de ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3- (N-morfolino) propanosulfónico), pH 7.2; estabilizador. 2) Envase por 100 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de vancomicina; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'- bis(2-etanosulfónico)), pH 7.2; conservante; estabilizador. R3 Anticuerpo monoclonal anti-vancomicina (de ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3- (N-morfolino) propanosulfónico), pH 7.2; estabilizador. 3) Envase por 500 pruebas contenido: R1 Anticuerpo monoclonal anti-digoxina (ratón) y material de origen humano en tampón con conservante. R3 Micropartículas conjugadas de derivados de digoxina, material de origen humano, conservante. 4) Envase por 500 pruebas conteniendo: R1 Anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico (de ratón), G6P, NAD y albúmina de suero bovino en tampón. R3 Ácido valproico marcado con G6PDH de origen bacteriano y albúmina de suero bovino en tampón. 5) Envase por 200 pruebas conteniendo: R1 Anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico (de ratón), G6P, NAD y albúmina de suero bovino en tampón. R3 Ácido valproico marcado con G6PDH de origen bacteriano y albúmina de suero bovino en tampón. 6) Envase por 200 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de fenitoína; tampón PIPES (piperazina-N,N'-bis (ácido etanosulfónico)), pH 7.3; conservante. R2 Anticuerpo monoclonal anti-fenitoína (ratón); micropartícula de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico), pH 7.4; estabilizador; conservante. 7) Envase por 100 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de fenitoína; tampón PIPES (piperazina-N,N'-bis (ácido etanosulfónico)), pH 7.3; conservante. R2 Anticuerpo monoclonal anti-fenitoína (ratón); micropartícula de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico), pH 7.4; estabilizador; conservante. 8) Envase por 500 pruebas conteniendo: R1 NADH 0.3 mmol/L, conservante R3 Salicilato hidroxilasa (microbiana)  $\geq 7000$  U/L, conservante 9) Envase por 500 pruebas conteniendo: R1 Anticuerpo policlonal anti-paracetamol (ovino), G6P, NAD y albúmina de suero bovino, conservantes y estabilizadores. R3 Paracetamol marcado con G6PDH de origen bacteriano, tampón Tris, conservantes, albúmina de suero bovino y estabilizadores. 10) Envase por 500 pruebas conteniendo: R1 Anticuerpo monoclonal anti-carbamacepina (de oveja); tampón MESa), pH 6.4; conservante. R2 Hapteno de carbamacepina biotinilado; micropartículas de látex recubiertas de estreptavidina: 0.1 %; tampón HEPESb), pH 7.4; conservante. 11) Envase por 200 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de fenobarbital; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis (etanosulfónico)), pH 7.85; conservante; estabilizador. R3 Anticuerpo monoclonal anti-fenobarbital (ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico), pH 7.4; estabilizador; conservante.

**PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:** Para 1 y 2: 21 (veintiún) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C. Para 3: 15 (quince) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C. Para 4 al 9 y 11: (18 dieciocho) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C. Para 10: 24 (veinticuatro) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C.

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:** Para todos (1 al 11) Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305, Mannheim Alemania.

**CONDICION DE VENTA/CATEGORIA:** venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

N° EX-2020-39894014-APN-DGA#ANMAT

AM

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.05.04 17:42:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.05.04 17:42:27 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-39894014-APN-DGA#ANMAT

---

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN

PRODUCTOS PARA DIAGNÓSTICO DE USO IN VITRO

Nº EX-2020-39894014-APN-DGA#ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma **PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica)** se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto médico para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos identificatorios característicos:

**NOMBRE COMERCIAL:** Cobas PRO System.-----

**INDICACIÓN DE USO:** 1. Catálogo N° 8058849190 – VANC3: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la vancomicina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 2. Catálogo N° 8445605190 – VANC3: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la vancomicina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 3. Catálogo N° 8057613190 – DIG: Test in vitro para la determinación cuantitativa de digoxina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 4. Catálogo N° 8058814190 – VALP2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de ácido valproico en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 5. Catálogo N° 8445575190 – VALP2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de ácido valproico en suero y plasma en

los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 6. Catálogo N° 8058601190 – PHNY2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la fenitoína en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 7. Catálogo N° 8445567190 – PHNY2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la fenitoína en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 8. Catálogo N° 8058636190 – SALI: Prueba in vitro para la determinación cuantitativa de niveles tóxicos de salicilato en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 9. Catálogo N° 8056684190 – ACET2: Test diagnóstico in vitro para la determinación cuantitativa de sobredosis de acetaminofén

(paracetamol) en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 10. Catálogo N° 8057435190 – CARB4: Test in vitro para la determinación cuantitativa de la carbamacepina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. 11. Catálogo N° 8058580190 – PHNO2: Test in vitro para la determinación cuantitativa de fenobarbital en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.-----

**FORMA DE PRESENTACIÓN:** 1) Envase por 200 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de vancomicina; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'- bis(2-etanosulfónico)), pH 7.2; conservante; estabilizador. R3 Anticuerpo monoclonal anti-vancomicina (de ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3- (Nmorfolino) propanosulfónico), pH 7.2; estabilizador. 2) Envase por 100 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de vancomicina; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'- bis(2-etanosulfónico)), pH 7.2; conservante; estabilizador. R3 Anticuerpo monoclonal anti-vancomicina (de ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3- (Nmorfolino) propanosulfónico), pH 7.2; estabilizador. 3) Envase por 500 pruebas contenido: R1 Anticuerpo monoclonal anti-digoxina (ratón) y material de origen humano en tampón con conservante. R3 Micropartículas conjugadas de derivados de digoxina, material de origen humano, conservante. 4) Envase por 500 pruebas conteniendo: R1 Anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico (de ratón), G6P, NAD y albúmina de suero bovino en tampón. R3 Ácido valproico marcado con G6PDH de origen bacteriano y albúmina de suero bovino en tampón. 5) Envase por 200 pruebas conteniendo: R1 Anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico (de ratón), G6P, NAD y albúmina de suero bovino en tampón. R3 Ácido valproico marcado con G6PDH de origen bacteriano y albúmina de suero bovino en tampón. 6) Envase por 200 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de fenitoína; tampón PIPES (piperazina-N,N'-bis (ácido etanosulfónico)), pH 7.3; conservante. R2 Anticuerpo monoclonal anti-fenitoína (ratón); micropartícula de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico), pH 7.4; estabilizador; conservante. 7) Envase por 100 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de fenitoína; tampón PIPES (piperazina-N,N'-bis (ácido etanosulfónico)), pH 7.3; conservante. R2 Anticuerpo monoclonal anti-fenitoína (ratón); micropartícula de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico), pH 7.4; estabilizador; conservante. 8) Envase por 500 pruebas conteniendo: R1 NADH 0.3 mmol/L, conservante R3 Salicilato hidroxilasa (microbiana)  $\geq 7000$  U/L, conservante 9) Envase por 500 pruebas conteniendo: R1 Anticuerpo policlonal anti-paracetamol (ovino), G6P, NAD y albúmina de suero bovino, conservantes y estabilizadores. R3 Paracetamol marcado con G6PDH de origen bacteriano, tampón Tris, conservantes, albúmina

de suero bovino y estabilizadores. 10) Envase por 500 pruebas conteniendo: R1 Anticuerpo monoclonal anti-carbamacepina (de oveja); tampón MESa), pH 6.4;

conservante. R2 Hapteno de carbamacepina biotinilado; micropartículas de látex recubiertas de estreptavidina: 0.1 %; tampón HEPESb), pH 7.4; conservante. 11) Envase por 200 pruebas conteniendo: R1 Conjugado de fenobarbital; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis (etanosulfónico)), pH 7.85; conservante; estabilizador. R3 Anticuerpo monoclonal anti-fenobarbital (ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3-(Nmorfolino) propanosulfónico), pH 7.4; estabilizador; conservante.-----

**PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:** Para 1 y 2: 21 (veintiún) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C. Para 3: 15 (quince) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C. Para 4 al 9 y 11: (18 dieciocho) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C. Para 10: 24 (veinticuatro) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C.-----

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE** Para todos (1 al 11) Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305, Mannheim Alemania.-----

**CONDICIÓN DE VENTA/CATEGORÍA:** Venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO-----

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM N° 740-650. -----

N° EX-2021-39894014-APN-DGA#ANMAT

AM

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.05.04 17:40:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.05.04 17:40:09 -03:00

# **PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES**

**Información de pedido**

REF	CONTENT		Analizadores adecuados para el <b>cobas c</b> pack
08058849 190	ONLINE TDM Vancomycin Gen.3 (200 pruebas)	ID del sistema 2121 001	Roche/Hitachi <b>cobas c</b> 503
08445605 190	ONLINE TDM Vancomycin Gen.3 (100 pruebas)	ID del sistema 2121 002	Roche/Hitachi <b>cobas c</b> 503
03375790 190	Preciset TDM I CAL A-F (1 x 5 mL) Diluyente (1 x 10 mL)	Códigos 20691-20696	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 20310 Código 20311 Código 20312	

**Español****Información del sistema****VANC3:** ACN 21210**Uso previsto**

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la vancomicina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

**Características**<sup>1,2,3,4</sup>

La vancomicina es un glucopéptido de estructura compleja usada como antibiótico en el tratamiento de infecciones causadas por organismos grampositivos, principalmente por *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococci* coagulasa negativos, *Streptococci* o *Enterococci*, particularmente en pacientes alérgicos a betalactámicos.

Los efectos secundarios frecuentes incluyen entre otros: (a) síndrome del hombre rojo, un enrojecimiento debido a la liberación de histamina durante o inmediatamente después de la infusión de vancomicina, (b) nefrotoxicidad y (c) ototoxicidad, estos dos últimos dependientes de la dosis/concentración.

En años anteriores se recomendó el seguimiento de las concentraciones mínimas y máximas. Entretanto, algunos médicos ponen en duda la relevancia de monitorizar las concentraciones máximas por falta de datos clínicos. El seguimiento de los valores mínimos en suero o plasma es necesario para garantizar la eficacia clínica y para reducir los efectos secundarios potencialmente serios dependientes de la dosis como por ejemplo la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. Para evitar estos dos últimos, se ha establecido el seguimiento farmacoterapéutico de la vancomicina como el estándar de cuidado. Las concentraciones valle suelen obtenerse antes o después de la cuarta administración del fármaco y después los valores de vancomicina deben controlarse por lo menos una vez por semana.

**Principio del test**

La prueba se basa en la interacción cinética de las micropartículas en solución (KIMS). El anticuerpo anti-vancomicina se fija de forma covalente a micropartículas, mientras que el derivado del fármaco se une a una macromolécula. La interacción cinética de las micropartículas en solución se induce al unirse el conjugado de la vancomicina al anticuerpo que recubre las micropartículas y se inhibe por la vancomicina presente en la muestra. El conjugado de vancomicina y la vancomicina de la muestra de suero compiten por fijarse al anticuerpo anti-vancomicina que recubre las micropartículas. La interacción cinética de micropartículas resultante es indirectamente proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra.

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

- R1** Conjugado de vancomicina; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico)), pH 7.2; conservante; estabilizador
- R3** Anticuerpo monoclonal anti-vancomicina (de ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), pH 7.2; estabilizador

R1 está en la posición B y R3 está en la posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por facultativos o por prescripción médica.

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos están listos para el uso.

Antes del uso, invertir el recipiente de reactivos varias veces para asegurar la mezcla completa de los componentes.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c** pack

En uso y refrigerado en el analizador:

12 semanas

**No congelar.****Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Suero

Plasma tratado con EDTA di o tripotásico, heparina de litio.

No se ha comprobado el uso de tubos de recolección de muestras que contengan gel de separación.

Estabilidad:

en frasco tapado 48 horas a 15-25 °C

en frasco tapado, 14 días a 2-8 °C

en frasco tapado, 12 meses a -20 °C

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles sobre posibles interferencias por muestras.

La estabilidad de las muestras fue establecida a partir de los datos experimentales del fabricante o de la literatura de referencia y solamente para las temperaturas y los tiempos indicados en la metodología. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios de estabilidad a partir de todas las referencias disponibles y/o realizando sus propios estudios.

Evitar la formación de espuma en las muestras. Las muestras pueden congelarse y descongelarse hasta 5 veces.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

El momento de la obtención de la muestra depende de si se desea medir concentraciones máximas o mínimas.<sup>5</sup>

## Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

## Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

## Aplicación para suero y plasma

### Definición del test

Tiempo de determinación	10 min		
Longitud de onda (sub/princ)	800/600 nm		
Pipeteo de reactivo		Diluyente (H <sub>2</sub> O)	
R1	65 µL	–	
R3	46 µL	–	
<i>Volúmenes de muestra</i>	<i>Muestra</i>	<i>Dilución de muestra</i>	
		<i>Muestra</i>	<i>Diluyente (H<sub>2</sub>O)</i>
Normal	1.3 µL	–	–
Disminuido	1.3 µL	–	–
Aumentado	1.3 µL	–	–

Para obtener más información sobre las definiciones de test de la prueba, consulte la pantalla de configuración de parámetros de aplicación del analizador y test correspondientes.

### Calibración

Calibradores	S1-6: calibradores Preciset TDM I
Modo de calibración	No lineal
Intervalo de calibraciones	Calibración completa - después de cambiar el lote de reactivos - al cabo de 2 semanas en el analizador - si así lo requieren los procedimientos de control de calidad

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a estándares de referencia de la USP.<sup>6</sup> Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de vancomicina en suero humano normal.

### Control de calidad

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Información de pedido".

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los intervalos y límites de control deberían adaptarse a las necesidades individuales de cada laboratorio. Se recomienda realizar el control de calidad después de la calibración de un lote y, a continuación, al menos cada 12 semanas.

Los valores obtenidos deberían hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera de los intervalos definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

## Cálculo

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra en la unidad µg/mL (µmol/L, mg/L).

Factores de conversión:<sup>7</sup> µg/mL x 0.690 = µmol/L

µg/mL x 1.0 = mg/L

## Limitaciones del análisis - interferencias

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial a concentraciones de vancomicina del aproximadamente 7.5-30 µg/mL (5.18-20.7 µmol/L).

### Suero/plasma

Ictericia:<sup>8</sup> sin interferencias significativas hasta un índice I de 60 para bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 60 mg/dL o 1026 µmol/L).

Hemólisis:<sup>8</sup> sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 1000 mg/dL o 622 µmol/L).

Lipemia (Intralipid):<sup>9</sup> sin interferencias significativas hasta un índice L de 1000. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Triglicéridos: sin interferencia significativa hasta 1000 mg/dL (11.4 mmol/L).

Factores reumatoideos: sin interferencia significativa hasta 1200 UI/mL.

Proteína total: sin interferencia significativa por concentraciones de proteína total de entre 2 y 12 g/dL.

Al igual que todas las pruebas que contienen anticuerpos de ratón, este test puede producir interferencias en muestras que contienen anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) pudiendo resultar en valores falsamente disminuidos.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>9</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

## ACCIÓN REQUERIDA

**Programación de lavado especial:** en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**, ciertas combinaciones de test requieren ciclos de lavado especial. Toda la programación de lavado especial necesaria para evitar la contaminación por arrastre está disponible a través de **cobas link**. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SCCS. Para mayor información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

## Límites e intervalos

### Intervalo de medición

4.0-80.0 µg/mL (2.76-55.2 µmol/L)

Diluir manualmente a 1 + 1 las muestras con valores superiores al intervalo de medición con el diluyente Preciset TDM I (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra.

### Límites inferiores de medición

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco = 1.0 µg/mL (0.69 µmol/L)

Límite de Detección = 1.5 µg/mL (1.04 µmol/L)

Límite de Cuantificación = 4.0 µg/mL (2.76 µmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error total del 20 %. Se ha determinado a partir de muestras con concentraciones bajas de vancomicina.

#### Valores teóricos

Durante muchos años, tanto la práctica del seguimiento de rutina como el ajuste de las concentraciones séricas de la vancomicina han sido objeto de intenso debate.<sup>3</sup> Históricamente, las concentraciones valle de entre 5 y 10 µg/mL y las concentraciones pico de entre 20 y 40 µg/mL se consideraban terapéuticamente efectivas.<sup>3,4,7</sup> Debido a una mayor prevalencia de organismos resistentes, un aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas a vancomicina en patógenos diana (particularmente MRSA) y fracasos en el tratamiento con vancomicina han sugerido recomendaciones y estrategias de dosificación más agresivas de vancomicina.<sup>3,10</sup> Por esta razón, las guías actuales recomiendan mayores concentraciones mínimas de entre 10-15 µg/mL para la bacteriemia por MRSA sin complicaciones e incluso valores de entre 15-20 µg/mL en caso de bacteriemia por MRSA prolongada o endocarditis y otras infecciones invasivas severas por MRSA (p. ej. infecciones de las prótesis articulares, neumonía adquirida en el hospital o infecciones del sistema nervioso central).<sup>2,3</sup> Sin embargo, el uso de dosis elevadas de vancomicina ha sido asociado con un aumento significativo de las concentraciones mínimas de vancomicina, la insuficiencia renal aguda y la ototoxicidad.<sup>10,11,12,13</sup> La decisión sobre un aumento de las concentraciones mínimas debería basarse en la evaluación de la severidad de la infección teniendo en cuenta el riesgo asociado con concentraciones elevadas de vancomicina.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

#### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Estos datos representan el funcionamiento del propio proceso analítico.

Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir debido a la heterogeneidad del material de muestra, el envejecimiento de los componentes del analizador y la mezcla de reactivos utilizados en el analizador.

#### Precisión

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP05-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad (n = 84) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

#### Suero/plasma

Repetibilidad	Media	DE	CV
	µg/mL	µg/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	7.49	0.129	1.7
TDMC2 <sup>b)</sup>	21.7	0.210	1.0
TDMC3 <sup>c)</sup>	34.6	0.304	0.9
Suero humano 1	5.18	0.120	2.3
Suero humano 2	8.29	0.135	1.6
Suero humano 3	27.9	0.263	0.9
Suero humano 4	43.1	0.472	1.1
Suero humano 5	74.1	0.763	1.0
Precisión intermedia	Media	DE	CV
	µg/mL	µg/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	7.49	0.197	2.6
TDMC2 <sup>b)</sup>	21.7	0.318	1.5
TDMC3 <sup>c)</sup>	34.6	0.447	1.3

Suero humano 1	5.18	0.191	3.7
Suero humano 2	8.29	0.229	2.8
Suero humano 3	27.9	0.414	1.5
Suero humano 4	43.1	0.617	1.4
Suero humano 5	72.7	1.41	1.9

a) TDM Control Set nivel I

b) TDM Control Set nivel II

c) TDM Control Set nivel III

#### Comparación de métodos

##### Suero/plasma

Se han comparado los valores de vancomicina en muestras de suero humano obtenidos en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 503** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 119

Passing/Bablok<sup>14</sup>

y = 1.004x - 0.345 µg/mL

τ = 0.966

Regresión lineal

y = 1.005x - 0.437 µg/mL

r = 0.996

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 4.29 y 79.8 µg/mL.

#### Especificidad analítica

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Compuesto	Concentración analizada (µg/mL)	Reactividad cruzada %
Aciclovir	50	ND
Amicacina	100	ND
Anfotericina B	10	ND
Aztreonam	450	ND
Cafeína	60	ND
CDP-1	20	ND
Cefazolina	500	ND
Cefotaxina	300	ND
Cloranfenicol	60	ND
Ciprofloxacina	12	ND
Cisplatina	15	ND
Clindamicina	50	ND
Ciclosporina	3	ND
Digoxina	0.009	ND
Epinefrina	1	ND
Eritromicina	60	ND
Etacrínico, ácido	1.5	ND
Flucitosina	300	ND
Furosemida	60	ND
Fusídico, ácido	600	ND
Gentamicina	30	ND
Imipenem	250	ND
Meticilina	250	ND
Metotrexato	455	ND
Metronidazol	150	ND
Netilmicina	30	ND
Nitroprusida	90	ND

Penicilina G	36	ND
Pentamidina	1.5	ND
Fenobarbital	150	ND
Rifampina	60	ND
Salicilato	750	ND
Sulfametoxazol	400	ND
Teofilina	60	ND
Tobramicina	30	ND
Trimetoprim	40	ND

ND = no detectable

Se analizaron 16 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

Acetaminofén	Heparina
Acetilcisteína	Ibuprofeno
Acetilsalicílico, ácido	Levodopa
Ampicilina sódica	Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O
Ácido ascórbico	Metronidazol
Cefoxitina	Fenilbutazona
Ciclosporina	Rifampicina
Doxiciclina (tetraciclina)	Teofilina

**Referencias bibliográficas**

- Sorrell TC, Packham S, Shanker M, et al. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:344-350.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):285-292.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(1):82-98.
- Hammitt-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *Clin Chem* 1998;44(5):1129-1140.
- Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, et al. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:391-394.
- USP 39-NF (U.S. Pharmacopeia National Formulary) 2016:6329-6330.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 5th edition (Elsevier) 2006;2186.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- Pritchard L, Baker C, Leggett J, et al. Increasing Vancomycin in Serum Trough Concentrations and Incidence of Nephrotoxicity. *Am J Med* 2010;123:1143-1149.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2138-2144.
- Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007;29(6):1107-1115.
- Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1330-1336.

- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

**Símbolos**

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

CONTENT	Contenido del estuche
---------	-----------------------



→	Volumen tras reconstitución o mezcla
---	--------------------------------------

GTIN	Número Global de Artículo Comercial
------	-------------------------------------

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Distribuido en los EE.UU. por:  
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.  
Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336



**Digoxin****Información de pedido**

REF	CONTENT	Analizadores adecuados para el <b>cobas c</b> pack	
08057613 190	ONLINE TDM Digoxin (500 pruebas)	ID del sistema 2054 001	Roche/Hitachi <b>cobas c</b> 503
03375790 190	Preciset TDM I CAL A-F (6 x 5 mL) Diluyente (1 x 10 mL)	Códigos 20691-20696	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 20310 Código 20311 Código 20312	

**Español****Información del sistema**

DIG: ACN 20540

**Uso previsto**

Test in vitro para la determinación cuantitativa de digoxina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

**Características**

La digoxina es un glucósido obtenido de la *digitalis lanata* que ejerce un efecto inotrópico positivo incrementando la respuesta contráctil de las fibras miocárdicas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>1</sup> Los glucósidos cardíacos también pueden producir numerosos efectos electrofisiológicos que repercuten en un cronotropismo negativo en el corazón humano.<sup>2</sup> Estos efectos tienden a reducir y regular el ritmo rápido e irregular de latidos de los pacientes que sufren de arritmias cardíacas.<sup>3</sup>

**Principio del test**

Interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS), medida a través de los cambios producidos en la transmisión de la luz.

El test Digoxin constituye un inmunoensayo homogéneo que se basa en el principio de la medición de los cambios que se producen en la luz dispersada o la absorbancia cuando micropartículas activadas forman complejos. Las micropartículas, revestidas con digoxina, forman rápidamente agregados en presencia de una solución de anticuerpos de digoxina. Cuando se introduce una muestra que contiene digoxina, la reacción de agregación se ve parcialmente inhibida al disminuir la velocidad del proceso de agregación. Los anticuerpos unidos al fármaco de la muestra dejan de estar disponibles para inducir la agregación de partículas, inhibiéndose, por consiguiente, la formación de retículos de partículas. Por consiguiente, se obtiene una curva de inhibición clásica en función de la concentración de digoxina, en la que la velocidad máxima de agregación corresponde a la concentración más baja de digoxina. Controlando los cambios producidos en la dispersión de la luz o absorbancia se obtiene una curva dependiente de la concentración.

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

- R1** Anticuerpo monoclonal anti-digoxina (ratón) y material de origen humano en tampón con conservante.
- R3** Micropartículas conjugadas de derivados de digoxina, material de origen humano, conservante

R1 está en la posición B y R3 está en la posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por facultativos o por prescripción médica.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los hemoderivados han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg y de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos se efectuaron con pruebas aprobadas por la FDA o que cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

Pero dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de

infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.<sup>4,5</sup>

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos están listos para el uso.

Antes del uso, invertir el recipiente de reactivos varias veces para asegurar la mezcla completa de los componentes.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c** pack

En uso y refrigerado en el analizador:

26 semanas

**No congelar.****Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Se recomienda recoger las muestras al menos 6 a 8 horas después de administrar el fármaco.<sup>6</sup> En ese momento, las concentraciones séricas de digoxina deberían estar en equilibrio con las concentraciones tisulares y en buena correlación con los efectos farmacológicos.

Sólo se han analizado y encontrado aptos los tipos de muestras aquí mencionados.

Suero: recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma: tratado con heparina de litio y EDTA dipotásico.

Estabilidad:<sup>7</sup>

en frasco tapado 24 horas a 2-8 °C

en frasco tapado 1-2 semanas a -20 °C

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles sobre posibles interferencias por muestras.

La estabilidad de las muestras fue establecida a partir de los datos experimentales del fabricante o de la literatura de referencia y solamente para las temperaturas y los tiempos indicados en la metodología. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios de estabilidad a partir de todas las referencias disponibles y/o realizando sus propios estudios.

No congelar y descongelar las muestras repetidas veces.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

**Material suministrado**

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

**Material requerido adicionalmente (no suministrado)**

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

**Realización del test**

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

**Aplicación para suero y plasma****Definición del test**

Tiempo de determinación	10 min		
Longitud de onda (sub/princ)	- /660 nm		
Pipeteo de reactivo		Diluyente (H <sub>2</sub> O)	
R1	63 µL	-	
R3	17 µL	15 µL	
<b>Volúmenes de muestra</b>	<b>Muestra</b>	<b>Dilución de muestra</b>	
		<b>Muestra</b>	<b>Diluyente (NaCl)</b>
Normal	4.1 µL	-	-
Disminuido	4.1 µL	-	-
Aumentado	4.1 µL	-	-

Para obtener más información sobre las definiciones de test del ensayo, consulte la pantalla de configuración de parámetros de aplicación del analizador y ensayo correspondientes.

**Calibración**

Calibradores	S1-6: Preciset TDM I
Modo de calibración	No lineal
Intervalo de calibraciones	Calibración completa - con cada lote de reactivos - si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a estándares de referencia de la USP. Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de digoxina en suero humano normal.

**Control de calidad**

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Información de pedido".

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los intervalos y límites de control deben adaptarse a las necesidades individuales de cada laboratorio. Se recomienda realizar el control de calidad siempre después de la calibración del lote y posteriormente al menos cada 26 semanas.

Los valores obtenidos deberían hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera de los intervalos definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

**Cálculo**

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra en la unidad ng/mL (nmol/L, µg/L).

Factor de conversión: <sup>8</sup>	ng/mL x 1.28 = nmol/L
	ng/mL x 1 = µg/L

**Limitaciones del análisis - interferencias**

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial a una concentración de digoxina de 2.5 ng/mL (3.2 nmol/L).

**Suero/plasma**

Ictericia:<sup>9</sup> sin interferencias significativas hasta un índice I de 60 para la bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de la bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 60 mg/dL o 1026 µmol/L).

Hemólisis:<sup>9</sup> sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 1000 mg/dL o 621 µmol/L).

Lipemia (Intralipid):<sup>9</sup> sin interferencias significativas hasta un índice L de 850. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Factores reumatoides: sin interferencia significativa hasta 100 UI/mL.

Proteína total: sin interferencia significativa hasta 14 g/dL.

Existe la posibilidad de que otras sustancias y/o factores interfieran con el presente test y causen resultados poco fiables.

En casos aislados (< 1 %), algunas muestras pueden contener componentes indefinidos que causen una aglutinación no específica en el test. Estas muestras proporcionarán valores falsamente disminuidos de digoxina. Si el valor obtenido no concuerda con el cuadro clínico del paciente, se recomienda consultar al Servicio de Asistencia Técnica al Cliente. En las concentraciones recomendadas para la dosis diaria, los fármacos uzara y pentoxifilina provocan resultados de digoxina falsamente elevados. En las concentraciones diarias recomendadas, la hidrocortisona no interfiere en el test. Sin embargo, si se la administra en dosis elevadas, como en situaciones de riesgo mortal, puede provocar valores elevados de digoxina. Las sustancias endógenas tales como los factores inmunorreactivos similares a la digoxina (DLIF) pueden interferir con este análisis y producir resultados ligeramente elevados.<sup>10,11,12</sup> Los DLIF se observan especialmente en muestras de neonatos, embarazadas y pacientes en terapia intensiva que sufren de insuficiencia hepática o renal. Según la información del fabricante de fragmento inmunológico de anticuerpos anti-digoxina (para el tratamiento con fragmentos de anticuerpos), las técnicas de inmunoanálisis no son apropiadas para cuantificar la digoxina en el suero de pacientes bajo este tipo de tratamiento.<sup>13</sup> En pacientes bajo tratamiento con digitoxina pueden obtenerse valores falsamente elevados de digoxina.

De forma semejante a muchos inmunoensayos a base de anticuerpos monoclonales de ratón, pueden producirse interferencias entre este test y muestras que contengan anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Se recomienda analizar las muestras sospechosas de contener HAMA (como por ejemplo las muestras de pacientes que hayan estado expuestos a anticuerpos monoclonales de ratón) con un método de test alternativo.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>14</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

**ACCIÓN REQUERIDA**

**Programación de lavado especial:** en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**, ciertas combinaciones de test requieren ciclos de lavado especial. Toda la programación de lavado especial necesaria para evitar la contaminación por arrastre está disponible a través de **cobas link**. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SCCS. Para mayor información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

**Límites e intervalos****Intervalo de medición**

0.3-5.0 ng/mL o 0.38-6.4 nmol/L (definido por el Límite de Detección y el Límite de Linealidad superior).

Diluir manualmente a 1 + 1 las muestras que tienen valores superiores al intervalo de medición con Preciset TDM I Diluent (0 ng/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra.

**Límites inferiores de medición**

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco	= 0.2 ng/mL (0.26 nmol/L)
Límite de Detección	= 0.3 ng/mL (0.38 nmol/L)
Límite de Cuantificación	= 0.4 ng/mL (0.51 nmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de  $n \geq 60$  mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error máximo del 20 %. Se ha determinado a partir de muestras con concentraciones bajas de digoxina.

#### Valores teóricos

La determinación exacta de la concentración de digoxina de una muestra de paciente es necesaria debido al intervalo terapéutico extremadamente estrecho de este fármaco. Además, la variabilidad significativa de las respuestas de pacientes incluso bajo regímenes de dosificación similares a menudo lleva a resultados de digoxina impredecibles en muestras séricas.<sup>15</sup> La relación entre concentraciones miocárdicas/séricas de digoxina puede variar entre 17:1 y 35:1.<sup>16</sup>

Numerosos estudios revelaron que existe una relación entre las concentraciones séricas de digoxina y sus efectos terapéuticos o tóxicos.<sup>17,18,19</sup> Se observan efectos terapéuticos con concentraciones entre 0.8 y 2 ng/mL (1.0 y 2.6 nmol/L), aproximadamente. Las concentraciones séricas de digoxina que superan los 2 ng/mL (2.6 nmol/L) están asociadas a síntomas de toxicidad, mientras que las concentraciones inferiores a 0.8 ng/mL (1.0 nmol/L), en general, no son eficaces.<sup>20</sup>

De acuerdo a las nuevas directivas de la *Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica de 2008*, se recomienda un intervalo de concentración terapéutico entre 0.6 ng/mL y 1.2 ng/mL (0.77-1.5 nmol/L) de digoxina.<sup>21</sup> Se observó un elevado riesgo de mortalidad con concentraciones de digoxina a partir de los 1.2 ng/mL (1.5 nmol/L).<sup>22</sup>

En la evaluación de los resultados del test deberían tenerse en cuenta otros factores como la edad, la función renal y los síntomas clínicos del paciente.<sup>17,18,19</sup>

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

#### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Estos datos representan el funcionamiento del propio proceso analítico.

Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir debido a la heterogeneidad del material de muestra, el envejecimiento de los componentes del analizador y la mezcla de reactivos utilizados en el analizador.

#### Precisión

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP05-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad ( $n = 84$ ) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

#### Suero/plasma

Repetibilidad	Media	DE	CV
	ng/mL	ng/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	1.01	0.03	3.2
TDMC2 <sup>b)</sup>	2.05	0.03	1.6
TDMC3 <sup>c)</sup>	3.56	0.05	1.4
Suero humano 1	0.693	0.024	3.5
Suero humano 2	1.47	0.04	2.4

Suero humano 3	2.03	0.04	2.0
Suero humano 4	2.69	0.04	1.6
Suero humano 5	4.38	0.04	0.9
<i>Precisión intermedia</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	ng/mL	ng/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	1.01	0.04	3.9
TDMC2 <sup>b)</sup>	2.05	0.04	2.2
TDMC3 <sup>c)</sup>	3.58	0.06	1.6
Suero humano 1	0.693	0.041	6.0
Suero humano 2	1.47	0.05	3.3
Suero humano 3	1.98	0.05	2.4
Suero humano 4	2.64	0.07	2.5
Suero humano 5	4.38	0.06	1.4

a) TDM Control Set nivel I

b) TDM Control Set nivel II

c) TDM Control Set nivel III

#### Comparación de métodos

##### Suero/plasma

Se han comparado los valores de digoxina en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 503** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

##### Suero/plasma

Número de muestras (n) = 73

Passing/Bablok<sup>23</sup>

$$y = 1.019x - 0.067$$

$$r = 0.977$$

Regresión lineal

$$y = 1.015x - 0.052$$

$$r = 0.999$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 0.360 y 4.64 ng/mL.

#### Especificidad analítica

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Compuesto	Concentración analizada (ng/mL)	Reactividad cruzada %
β-acetildigoxina	2.0	82.5
Digitoxina	48.8	4.5
Digitoxigenina	39	1.2
Digoxigenina	25	8.6
Digoxigenina-bis-digitoxósido	2	130
Digoxigenina-mono-digitoxósido	2	107.5
Dihidrodigoxina	20	6.5
β-metildigoxina	1	115
Dehidroisoandrosterona	10000	ND
Digitoxosa	10000	ND
Estradiol	10000	ND
Estriol	10000	ND
Hidrocortisona	10000	ND
11-Hidroxiprogesterona	10000	ND
17-Hidroxiprogesterona	10000	ND
Prednisolona	10000	ND
Prednisona	10000	ND

**Digoxin**

Progesterona	10000	ND
Espirinolactona	75000	ND

ND = no detectable

Se analizaron 16 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

Acetaminofén	Doxiciclina (tetraciclina)
Acetilcisteína	Ibuprofeno
Ácido acetilsalicílico	Levodopa
Ampicilina sódica	Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O
Ácido ascórbico	Metronidazol
Dobesilato de calcio	Fenilbutazona
Cefoxitina	Rifampicina
Ciclosporina	Teofilina

**Referencias bibliográficas**

- Lee KS, Klaus W. The subcellular basis for the mechanism of inotropic action of cardiac glycosides *Pharmacol Rev* 1971;23:193-261.
- Hoffman BF. In: Fisch C, Surawicz B, eds. *Effects of digitalis on electrical activity of cardiac fibers*. Digitalis. New York, NY: Grune and Stratton 1969;93-109.
- Moe GK, Farah AE. In: Goodman LS, Gilman A, eds. *Digitalis and allied cardiac glycosides*. The Pharmacologist Basis of Therapeutics. New York, NY: MacMillan Company 1970.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Jortani SA, Valdes R Jr. Digoxin and its related factors. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997;34(3):225-274.
- Valdes R Jr, Jortani S, Gheorghide M. Standards of laboratory practice: cardiac drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44(5):1096-1109.
- Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;46.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Keys PW, Stafford RW. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, NY: Gross Townsend Frank Inc 1981;vol 3:1-21.
- Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: Impact on digoxin measurements and potential physiological implications. *Clin Chem* 1985;31:1525-1532.
- Scholer A, Boecker J, Engelmayer U et al. Comparability of a new turbidimetric digoxin test with other immunochemical tests and with HPLC - a multicenter evaluation. *Clin Chem* 1997;43:92-99.
- Digibind Product Information. Burroughs Wellcome Co. Research Triangle Park, NC 1990.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MO, et al. Variation in the biologic availability of digoxin from four preparations. *New Engl J Med* 1971;285:1344-1347.
- Doherty JE, Perkins WH, Flanigan WJ. The distribution and concentration of titrated digoxin in human tissues. *Ann Intern Med* 1967;66:116.
- Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest* 1970;49:2377-2386.
- Reuning RH, Sams RA, Notari RE. Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment. I. Pharmacokinetic effect and apparent volume of distribution of digoxin. *J Clin Pharmacol* 1973;13:127-141.

- Whiting B, Sumner DJ, Goldberg A. An assessment of digoxin radioimmunoassay. *Scott Med J* 1973;18:69-74.
- Huffman DH, Crow JW, Pentikainen P, et al. Clinical cardiac status, laboratory parameters and digoxin usage. *Am Heart J* 1976;91:28.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289(7):871-878.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

**Símbolos**

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

CONTENT

Contenido del estuche



Volumen tras reconstitución o mezcla

GTIN

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com

Distribuido en los EE.UU. por:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.

Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336



**Valproic Acid****Información de pedido**

REF	CONTENT	Analizadores adecuados para el <b>cobas c pack</b>	
08058814 190	ONLINE TDM Valproic Acid (500 pruebas)	ID del sistema 2120 001	Roche/Hitachi <b>cobas c 503</b>
08445575 190	ONLINE TDM Valproic Acid (200 pruebas)	ID del sistema 2120 002	Roche/Hitachi <b>cobas c 503</b>
03375790 190	Preciset TDM I CAL A-F (1 x 5 mL) Diluyente (1 x 10 mL)	Códigos 20691-20696	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 20310 Código 20311 Código 20312	

**Español****Información del sistema****VALP2:** ACN 21200**Uso previsto**

Test in vitro para la determinación cuantitativa de ácido valproico en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

**Características**

El ácido valproico (AVP; ácido 2-propilpentanoico; Depakene) es un anticonvulsivo relativamente nuevo que se utiliza principalmente en el tratamiento de convulsiones primarias y secundarias generalizadas, pero también es eficaz para tratar convulsiones por ausencia.<sup>1,2,3,4,5</sup> Actúa con particular eficacia en los mioclonos<sup>6</sup> y constituye el fármaco de elección en el tratamiento de la epilepsia fotosensible.<sup>2</sup> Si bien el AVP se usa conjuntamente con otros fármacos antiepilépticos, estudios recientes han demostrado las ventajas de convertir el tratamiento en monoterapia con AVP.<sup>7,8</sup> Además, existe cada vez más evidencia que el AVP es útil en el tratamiento de trastornos afectivos, especialmente los trastornos bipolares sin respuesta al litio.<sup>9,10</sup>

En concentraciones terapéuticas, más del 90 % del AVP en el torrente sanguíneo está ligado a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina.<sup>11</sup> La capacidad de ligación puede saturarse y, a altas concentraciones de AVP, la fracción libre aumenta.<sup>12</sup> Otros compuestos, tales como el ácido salicílico<sup>13</sup> y los ácidos grasos libres pueden competir por la fijación del AVP a la albúmina.<sup>14</sup> La concentración de AVP en el líquido cerebroespinal está correlacionada con la concentración total y la concentración libre del fármaco en plasma.<sup>15</sup>

Por  $\beta$ - y  $\omega$ -oxidación y por conjugación, el AVP se convierte a una mezcla compleja de metabolitos.<sup>16,17</sup> Algunos metabolitos presentan una actividad anticonvulsiva significativa,<sup>16,17,18</sup> mientras que otros pueden causar algunos de los efectos secundarios tóxicos del fármaco.<sup>19</sup>

De todos los agentes antiepilépticos de uso extendido, el AVP tiene el menor número de efectos adversos.<sup>20,21</sup> Los más comunes son trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos. Se han registrado algunos casos de temblor, coma o estupor, que han ocurrido frecuentemente en combinación con la administración de otros fármacos antiepilépticos. Los raros casos de insuficiencia hepática, cuadro similar al síndrome de Reye, pancreatitis o trombocitopenia son más bien reacciones individuales y no tienen que ver con las concentraciones del fármaco.<sup>20</sup> La farmacocinética del AVP depende en gran medida de la forma galénica y de la vía de administración del fármaco y de variaciones individuales en el volumen de distribución, metabolismo y aclaramiento.<sup>13,14</sup> Además, la administración concomitante de otros fármacos antiepilépticos puede afectar significativamente el metabolismo de AVP.<sup>22</sup> El seguimiento de las concentraciones de ácido valproico durante el tratamiento es esencial, ya que proporciona al médico un indicador fiable para ajustar la dosis.

**Principio del test**

El presente test se basa en la tecnología de enzimoanálisis homogéneo utilizada para el análisis cuantitativo del ácido valproico (forma libre o ligada a proteínas) en muestras de suero o plasma humanos. En el test, el fármaco de la muestra y el fármaco marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) compiten por ocupar los puntos de fijación del anticuerpo. La actividad de la enzima disminuye a medida que se va fijando al anticuerpo, lo cual permite medir la concentración del fármaco en función de la actividad enzimática. La enzima activa convierte el nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD) oxidado a NADH, lo que produce un cambio de absorbancia que puede medirse espectrofotométricamente. La G6PDH sérica endógena no interfiere porque

la coenzima se relaciona únicamente con la enzima bacteriana (*Leuconostoc mesenteroides*) utilizada en el ensayo.

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

**R1** Anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico (de ratón), G6P, NAD y albúmina de suero bovino en tampón

**R3** Ácido valproico marcado con G6PDH de origen bacteriano y albúmina de suero bovino en tampón

R1 está en la posición B y R3 está en la posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por facultativos o por prescripción médica.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona

**EUH 208** Puede provocar una reacción alérgica.



¡Atención!

**H317** Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

**Prevención:**

**P261** Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

**P272** Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.

**P280** Llevar guantes de protección.

**Respuesta:**

**P333 + P313** En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

**P362 + P364** Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

**Eliminación:**

**P501** Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

**Valproic Acid**

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590, en los EE.UU.: 1-800-428-2336

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos están listos para el uso.

Mezclar los reactivos invirtiendo suavemente varias veces antes de colocarlos en el analizador.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C: véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c** pack

En uso y refrigerado en el analizador: 18 semanas

**No congelar.****Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y encontrado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Suero: recoger el suero en tubos estándar de muestras.

Plasma: tratado con heparina de litio, heparina de sodio y EDTA di o tripotásico.

Estabilidad:<sup>23</sup> en frasco tapado, 2 días a 20-25 °C  
en frasco tapado, 7 días a 4-8 °C  
en frasco tapado, 3 meses a -20 °C

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles sobre posibles interferencias por muestras.

La estabilidad de las muestras fue establecida a partir de los datos experimentales del fabricante o de la literatura de referencia y solamente para las temperaturas y los tiempos indicados en la metódica. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios de estabilidad a partir de todas las referencias disponibles y/o realizando sus propios estudios.

Evitar la formación de espuma en las muestras. No congelar y descongelar las muestras repetidas veces.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

Las muestras para el análisis de ácido valproico deben extraerse justo antes de la administración, preferiblemente en ayunas. Puede ser necesaria una monitorización más frecuente cuando la administración de ácido valproico está acompañada del suministro o la supresión de otros fármacos antiepilépticos.<sup>2</sup>

**Material suministrado**

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

**Material requerido adicionalmente (no suministrado)**

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

**Realización del test**

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

**Aplicación para suero y plasma****Definición del test**

Tiempo de determinación 10 min

Longitud de onda (sub/princ) 415/340 nm

Pipeteo de reactivo Diluyente (H<sub>2</sub>O)

R1 66 µL -

R3 32 µL -

Volúmenes de muestra Muestra Dilución de muestra

Muestra Diluyente (NaCl)

Normal 1.5 µL - -

Disminuido 1.5 µL - -

Aumentado 1.5 µL - -

Para obtener más información sobre las definiciones de test de la prueba, consulte la pantalla de configuración de parámetros de aplicación del analizador y test correspondientes.

**Calibración**

Calibradores S1-6: calibradores Preciset TDM I

Modo de calibración No lineal

Intervalo de calibraciones Calibración completa  
- después de cambiar el lote de reactivos  
- cada 2 semanas  
- si así lo requieren los procedimientos de control de calidad

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a estándares de referencia de la USP.<sup>24</sup> Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de ácido valproico en suero humano normal.

**Control de calidad**

Efectuar el control de calidad con el material de control indicado en la sección "Información de pedido". Adicionalmente puede usarse otro material de control apropiado.

Los intervalos y límites de control deben adaptarse a las necesidades individuales de cada laboratorio. Se recomienda realizar el control de calidad después de la calibración de un lote y, a continuación, al menos cada 18 semanas.

Los valores obtenidos deberían hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera de los intervalos definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

**Cálculo**

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra en la unidad µg/mL (µmol/L, mg/L).

Factores de conversión:<sup>25</sup> µg/mL x 6.93 = µmol/L

µg/mL x 1.0 = mg/L

**Limitaciones del análisis - interferencias**

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de ácido valproico del aproximadamente 50 µg/mL y 100 µg/mL (346.5-693 µmol/L).

Suero/plasma

Ictericia:<sup>26</sup> sin interferencias significativas hasta un índice I de 30 para bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 30 mg/dL o 513 µmol/L).

Hemólisis:<sup>26</sup> sin interferencias significativas hasta un índice H de 500 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 500 mg/dL o 310 µmol/L).

Lipemia (Intralipid):<sup>26</sup> sin interferencias significativas hasta un índice L de 500. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial a concentraciones de ácido valproico de aproximadamente 50 µg/mL (346.5 µmol/L).

Triglicéridos: sin interferencia significativa hasta 1000 mg/dL (11.3 mmol/L).

Factores reumatoideos: sin interferencia significativa hasta 100 UI/mL.

Proteína total: sin interferencia significativa por concentraciones de proteína total de entre 2 g/dL y 12 g/dL.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammopatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>27</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

### ACCIÓN REQUERIDA

**Programación de lavado especial:** en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**, ciertas combinaciones de test requieren ciclos de lavado especial. Toda la programación de lavado especial necesaria para evitar la contaminación por arrastre está disponible a través de **cobas link**. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOH/D/SMS/SCCS. Para mayor información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

### Límites e intervalos

#### Intervalo de medición

2.8-150 µg/mL (19.4-1040 µmol/L)

Diluir manualmente a 1 + 1 las muestras con valores superiores al intervalo de medición con el diluyente Preciset TDM I (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra.

#### Límites inferiores de medición

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco = 2.8 µg/mL (19.4 µmol/L)

Límite de Detección = 2.8 µg/mL (19.4 µmol/L)

Límite de Cuantificación = 6.0 µg/mL (41.6 µmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error total del 20 %. Se ha determinado a partir de muestras con concentraciones bajas de ácido valproico.

### Valores teóricos

Investigador	Concentraciones terapéuticas		Concentraciones tóxicas	
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L
Schobben et al. <sup>28</sup>	50-100	346.5-693.0	—	—

Cloyd y Leppik <sup>29</sup>	50-100	346.5-693.0	> 100	> 693.0
Klotz y Schweizer <sup>30</sup>	40-90	277.2-623.7	—	—
Turnbull et al. <sup>31</sup>	50-100	346.5-693.0	> 100	> 693.0

Varios factores complican la interpretación de los niveles de AVP.<sup>3</sup> Entre ellos cabe mencionar el intervalo de tiempo entre la administración del fármaco y la extracción de la muestra, el tipo de convulsiones, la concentración de albúmina, los factores que afectan la ligación del AVP a la albúmina así como la presencia de otros fármacos antiepilépticos y de otros metabolitos farmacológicamente activos del AVP.

Puede existir cierto grado de superposición de valores tóxicos y no tóxicos.<sup>29,31</sup> Por eso, los intervalos deben considerarse únicamente como valores guía y han de evaluarse junto con otros síntomas clínicos. No deben considerarse de forma aislada para ajustar la dosis.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Estos datos representan el funcionamiento del propio proceso analítico.

Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir debido a la heterogeneidad del material de muestra, el envejecimiento de los componentes del analizador y la mezcla de reactivos utilizados en el analizador.

### Precisión

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP05-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad (n = 84) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

#### Suero/plasma

Repetibilidad	Media µg/mL	DE µg/mL	CV
			%
TDMC 1 <sup>a)</sup>	34.0	0.703	2.1
TDMC 2 <sup>b)</sup>	72.1	0.971	1.3
TDMC 3 <sup>c)</sup>	109	1.82	1.7
Suero humano 1	5.62	0.338	6.0
Suero humano 2	52.9	0.849	1.6
Suero humano 3	79.5	1.18	1.5
Suero humano 4	102	1.84	1.8
Suero humano 5	130	1.80	1.4
Precisión intermedia	Media µg/mL	DE µg/mL	CV %
TDMC 1 <sup>a)</sup>	34.0	1.17	3.4
TDMC 2 <sup>b)</sup>	72.1	1.80	2.5
TDMC 3 <sup>c)</sup>	108	2.85	2.6
Suero humano 1	5.85	0.569	9.7
Suero humano 2	53.3	1.40	2.6
Suero humano 3	79.5	1.97	2.5
Suero humano 4	102	2.79	2.7
Suero humano 5	130	3.97	3.1

a) TDM Control Set Nivel I

b) TDM Control Set Nivel II

c) TDM Control Set Nivel III

### Comparación de métodos

#### Suero/plasma

Se han comparado los valores de ácido valproico en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador

**Valproic Acid**

Roche/Hitachi **cobas c 503** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 70

Passing/Bablok<sup>32</sup>

$$y = 1.028x + 0.490 \mu\text{g/mL}$$

$$r = 0.957$$

Regresión lineal

$$y = 1.015x + 1.24 \mu\text{g/mL}$$

$$r = 0.998$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 3.90 y 145  $\mu\text{g/mL}$ .

**Especificidad analítica**

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Compuesto	Concentración analizada ( $\mu\text{g/mL}$ )	Reactividad cruzada %
Ácido 2-propil-glutámico	400	1.6
Carbamacepina	1000	ND
Clonacepam	100	ND
Diacepam	100	ND
Etosuximida	1000	ND
Fenobarbital	750	ND
Fenitoína	1000	ND
Primidona	1000	ND
Ácido 2-n-propil 3-hidroxi-pentanoico (ácido <i>Rac-eritreo</i> -3-hidroxi-valproico)	100	ND
Ácido 2-n-propil 3-hidroxi-pentanoico (ácido <i>Rac-treo</i> -3-hidroxi-valproico)	100	4.1
ácido 2-n-propil 4-hidroxi-pentanoico	100	4.5
ácido 2-n-propil 5-hidroxi-pentanoico	50	ND
Ácido 2-propil 2-pentenoico	20	ND
Ácido 2-propil 4-pentenoico	10	35.5
Ácido 2-n-propil 3-oxopentanoico	100	ND
Ácido 2-propilsuccínico	500	ND

La reactividad cruzada se designó como "no detectable" (ND) si el valor obtenido fue inferior a la sensibilidad del ensayo.

Con el presente test se analizaron 16 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

Acetaminofén	Doxiciclina (tetraciclina)
Acetilcisteína	Ibuprofeno
Acetilsalicílico, ácido	Levodopa
Ampicilina sódica	Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O
Ácido ascórbico	Metronidazol
Dobesilato de calcio	Fenilbutazona
Cefoxitina	Rifampicina
Ciclosporina	Teofilina

**Referencias bibliográficas**

- Chadwick D. Comparison of monotherapy with valproate and other antiepileptic drugs in the treatment of seizure disorders. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):3-6.
- Wallace SJ. Use of ethosuximide and valproate in the treatment of epilepsy. *Neurol Clin* 1986;4:601-616.
- Rimmer EM, Richens A. An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* 1985;5:171-184.
- Gram L, Bentsen KD. Valproate: an updated review. *Acta Neurol Scand* 1985;72:129-139.
- Clancy RR. New anticonvulsants in pediatrics: Carbamazepine and valproate. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:133-209.
- Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):1-7
- Wilder BJ, Rangel RJ. Review of valproate monotherapy in the treatment of generalized tonic-clonic seizures. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):7-13.
- Chadwick DW. Valproate monotherapy in the management of generalized and partial seizures. *Epilepsia* 1987;28(suppl 2):12-17.
- Post RM. Emerging perspectives on valproate in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1989;50(suppl):3-9.
- McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI. Valproate in psychiatric disorders: Literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry* 1989;50(suppl):23-29.
- Gugler R, Mueller G. Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:441-446.
- Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:67-83.
- Miners JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:327-344.
- Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:367-389.
- Löscher W, Nau H, Siemes H. Penetration of valproate and its active metabolites into cerebrospinal fluid of children with epilepsy. *Epilepsia* 1988;29:311-316.
- Nau H, Löscher W. Valproic acid and metabolites: Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 1984;25(suppl 1):14-22.
- Löscher W. Anticonvulsant activity of metabolites of valproic acid. *Arch Int Pharmacodyn* 1981;249:158-163.
- Löscher W, Hönack D, Nolting B, et al. Trans-2-en- valproate: reevaluation of its anticonvulsant efficacy in standardized seizure models in mice, rats and dogs. *Epilepsy Res* 1991;9:195-210.
- Kesterson JW, Granneman GR, Machinist JM. The hepatotoxicity of valproic acid and its metabolites in rats. I. Toxicologic, biochemical and histopathologic studies. *Hepatology* 1984;4:1143-1152.
- Dreifuss FE, Langer DH. Side effects of valproate. *Am J Med* 1988;84(Suppl 1A):34-41.
- Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984;25(suppl 1):44-49.
- Bourgeois BFD. Pharmacologic interactions between valproate and other drugs. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):29-33.
- Guder W, Fonseca-Wollheim W, Heil O, et al. Maximum permissible transport and storage times for analysis of blood (serum, plasma), urine and cerebrospinal fluid. *DG Klinische Chemische Mitteilungen* 1995;26:205-224.
- USP 39-NF (U.S. Pharmacopeia National Formulary) 2016:6318-6319.
- Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;884.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- Schobben F, van der Kleijn E, Gabreëls FJM. Pharmacokinetics of di-N-propylacetate in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:97-105.
- Cloyd JC, Leppik IE. Valproic acid: therapeutic use and serum concentration monitoring. "In: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, NY: Gross, Townsend, Frank, Inc 1981:87-108.

**Valproic Acid**

- 30 Klotz U, Schweizer C. Valproic acid in childhood epilepsy: Anticonvulsive efficacy in relation to its plasma levels. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981;18:461-465.
- 31 Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman E, et al. Plasma concentrations of sodium valproate: Their clinical value. *Ann Neurol* 1983;14:38-42.
- 32 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

**Símbolos**

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

	Contenido del estuche
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)



Distribuido en los EE.UU. por:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.

Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336

**Phenytoin****Información de pedido**

REF	CONTENT		Analizadores adecuados para el <b>cobas c</b> pack
08058601 190	ONLINE TDM Phenytoin (200 pruebas)	ID del sistema 2098 001	Roche/Hitachi <b>cobas c</b> 503
08445567 190	ONLINE TDM Phenytoin (100 pruebas)	ID del sistema 2098 002	Roche/Hitachi <b>cobas c</b> 503
03375790 190	Preciset TDM I CAL A-F (1 x 5 mL) Diluyente (1 x 10 mL)	Códigos 20691-20696	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 20310 Código 20311 Código 20312	

**Español****Información del sistema****PHNY2:** ACN 20980**Uso previsto**

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la fenitoína en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

**Características**

La fenitoína (difenilhidantoína) se ha utilizado ampliamente para el control de las convulsiones en pacientes con epilepsia de tipo gran mal (crisis tónico-clónicas generalizadas), de tipo focal (crisis parciales) y del lóbulo temporal.<sup>1</sup> El seguimiento de las concentraciones séricas del fármaco es esencial para obtener un control máximo de las crisis epilépticas manteniendo al mínimo las concentraciones sanguíneas.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> Los niveles óptimos pueden variar según las condiciones individuales de absorción y metabolismo del fármaco.

**Principio del test**

La prueba se basa en la interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS). El anticuerpo anti-fenitoína se fija de forma covalente a micropartículas, mientras que el derivado del fármaco se une a una macromolécula. La interacción cinética de las micropartículas en solución es inducida por la unión del conjugado de fármaco al anticuerpo que recubre las micropartículas y es inhibida por la fenitoína presente en la muestra. El conjugado del fármaco y la fenitoína de la muestra de suero compiten por fijarse al anticuerpo anti-fenitoína que recubre las micropartículas. La interacción cinética de las micropartículas es indirectamente proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra.

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

- R1** Conjugado de fenitoína; tampón PIPES (piperazina-N,N'-bis (ácido etanosulfónico)), pH 7.3; conservante
- R2** Anticuerpo monoclonal anti-fenitoína (ratón); micropartícula de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico), pH 7.4; estabilizador; conservante

R1 está en la posición B y R2 está en la posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por médicos o según prescripción médica.

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos están listos para el uso.

Antes del uso, invertir el recipiente de reactivos varias veces para asegurar la mezcla completa de los componentes.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c** pack

En uso y refrigerado en el analizador:

12 semanas

**No congelar.****Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero: recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma: tratado con heparina de sodio o litio o EDTA di o tripotásico.

Estabilidad:<sup>8</sup> en frasco tapado, 4 días a 2-8 °C o a 20-25 °C  
en frasco tapado, 1 a 2 meses a -20 °C

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles sobre posibles interferencias por muestras.

La estabilidad de las muestras fue establecida a partir de los datos experimentales del fabricante o de la literatura de referencia y solamente para las temperaturas y los tiempos indicados en la metódica. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios de estabilidad a partir de todas las referencias disponibles y/o realizando sus propios estudios.

No congelar y descongelar las muestras repetidas veces.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

El momento de la obtención de la muestra depende de si se desea medir concentraciones máximas o mínimas.<sup>9</sup> Debido a que se observan reacciones cruzadas entre el presente test y la fosfenitoína, se recomienda recoger las muestras de suero destinadas a la determinación de la fenitoína por lo menos 2 horas después de una inyección intravenosa y por lo menos 4 horas después de una inyección intramuscular de fosfenitoína.<sup>10</sup>

**Material suministrado**

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

**Material requerido adicionalmente (no suministrado)**

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

**Realización del test**

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

**Aplicación para suero y plasma****Definición del test**

Tiempo de determinación	10 min		
Longitud de onda (sub/princ)	800/600 nm		
Pipeteo de reactivo		Diluyente (H <sub>2</sub> O)	
R1	65 µL	-	
R2	65 µL	-	
<b>Volúmenes de muestra</b>	<b>Muestra</b>	<b>Dilución de muestra</b>	
		<b>Muestra</b>	<b>Diluyente (NaCl)</b>
Normal	1.2 µL	-	-
Disminuido	1.2 µL	-	-
Aumentado	1.2 µL	-	-

Para obtener más información sobre las definiciones de test del ensayo, consulte la pantalla de configuración de parámetros de aplicación del analizador y ensayo correspondientes.

**Calibración**

Calibradores	S1-6: calibradores Preciset TDM I
Modo de calibración	No lineal
Intervalo de calibraciones	Calibración completa - después de cambiar el lote de reactivos - cada 6 semanas - si así lo requieren los procedimientos de control de calidad

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a estándares de referencia de la USP. Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de fenitoína en suero humano normal.

**Control de calidad**

Efectuar el control de calidad con el material de control indicado en la sección "Información de pedido". Adicionalmente puede usarse otro material de control apropiado.

Los intervalos y límites de control deben adaptarse a las necesidades individuales de cada laboratorio. Se recomienda realizar el control de calidad después de la calibración de un lote y, a continuación, al menos cada 12 semanas.

Los valores obtenidos deberían hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera de los intervalos definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

**Cálculo**

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra en la unidad µg/mL (µmol/L, mg/L).

Factores de conversión: <sup>11</sup>	µg/mL x 3.96 = µmol/L
	µg/mL x 1.0 = mg/L

**Limitaciones del análisis - interferencias**

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de fenitoína de aproximadamente 5 µg/mL (19.8 µmol/L) y 20 µg/mL (79.2 µmol/L).

**Suero/plasma**

Ictericia:<sup>12</sup> sin interferencias significativas hasta un índice I de 50 para bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 50 mg/dL o 855 µmol/L).

Hemólisis:<sup>12</sup> sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 1000 mg/dL o 621 µmol/L).

Lipemia (Intralipid):<sup>12</sup> sin interferencias significativas hasta un índice L de 800. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Triglicéridos: sin interferencia significativa hasta 1000 mg/dL (11.3 mmol/L).

Factores reumatoideos: sin interferencia significativa hasta 100 UI/mL.

Proteína total: sin interferencia significativa hasta 14 g/dL.

De la misma manera que todas las pruebas que contienen anticuerpos de ratón, este test puede interferir en muestras que contienen anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) dando resultados falsamente bajos.

En casos aislados (< 1 %), las muestras pueden contener uno o más componentes indefinidos que causen una aglutinación no específica en el test. Tales muestras pueden causar valores erróneamente bajos de fenitoína. Si se obtiene un valor que no concuerda con la presentación clínica del paciente, el resultado debe ser confirmado por un método alternativo y se debe contactar con el representante local de Roche Diagnostics o con el servicio de asistencia técnica al cliente de Roche.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>13</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

**ACCIÓN REQUERIDA**

**Programación de lavado especial:** en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**, ciertas combinaciones de test requieren ciclos de lavado especial. Toda la programación de lavado especial necesaria para evitar la contaminación por arrastre está disponible a través de **cobas link**. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SCCS. Para mayor información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

**Límites e intervalos****Intervalo de medición**

0.8-40 µg/mL (3.2-158.4 µmol/L)

Diluir manualmente a 1 + 1 las muestras con valores superiores al intervalo de medición con el diluyente Preciset TDM I (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra.

**Límites inferiores de medición**

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco = 0.8 µg/mL (3.2 µmol/L)

Límite de Detección = 0.8 µg/mL (3.2 µmol/L)

Límite de Cuantificación = 1.6 µg/mL (6.3 µmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

**Phenytoin**

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error máximo del 20 %. Se ha determinado a partir de muestras con bajas concentraciones de fenitoína.

**Valores teóricos**

El intervalo terapéutico de la fenitoína está correlacionado tanto con el control de las convulsiones como con la ausencia de efectos tóxicos y se sitúa generalmente en valores que oscilan entre 10 y 20 µg/mL (39.6 y 79.2 µmol/L).<sup>14,15,16</sup> Debido a las variaciones individuales de absorción y metabolismo del medicamento, los niveles óptimos pueden variar pudiendo superar los 20 µg/mL (79.2 µmol/L) o reducirse a menos de 10 µg/mL (39.6 µmol/L). La toxicidad raras veces se manifiesta con concentraciones inferiores a 15 µg/mL (59.4 µmol/L) mientras que el nistagmo frecuentemente aparece con concentraciones séricas superiores a 20 µg/mL (79.2 µmol/L). La ataxia se observa con mayor frecuencia con niveles séricos superiores a 25-30 µg/mL (99-119 µmol/L) mientras que la somnolencia y la disartria se manifiestan a partir de los 40 µg/mL (158 µmol/L). Administrada en altas dosis, la fenitoína puede incluso aumentar la frecuencia de las convulsiones.<sup>17</sup>

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

**Datos específicos de funcionamiento del test**

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Estos datos representan el funcionamiento del propio proceso analítico.

Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir debido a la heterogeneidad del material de muestra, el envejecimiento de los componentes del analizador y la mezcla de reactivos utilizados en el analizador.

**Precisión**

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP05-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad (n = 84) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

**Suero/plasma**

Repetibilidad	Media	DE	CV
	µg/mL	µg/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	7.20	0.200	2.8
TDMC2 <sup>b)</sup>	14.3	0.292	2.0
TDMC3 <sup>c)</sup>	23.6	0.523	2.2
Suero humano 1	3.07	0.159	5.2
Suero humano 2	11.9	0.255	2.2
Suero humano 3	16.3	0.332	2.0
Suero humano 4	22.3	0.477	2.1
Suero humano 5	34.1	0.912	2.7
Precisión intermedia	Media	DE	CV
	µg/mL	µg/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	7.00	0.286	4.1
TDMC2 <sup>b)</sup>	13.8	0.455	3.3
TDMC3 <sup>c)</sup>	23.6	0.699	3.0
Suero humano 1	3.07	0.256	8.4
Suero humano 2	11.3	0.395	3.5
Suero humano 3	16.3	0.499	3.1
Suero humano 4	21.3	0.645	3.0
Suero humano 5	34.8	1.18	3.4

a) TDM Control Set nivel I

b) TDM Control Set nivel II

c) TDM Control Set nivel III

**Comparación de métodos****Suero/plasma**

Se han comparado los valores de fenitoína en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 503** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 75

Passing/Bablok<sup>18</sup>

y = 1.030x - 0.0715

τ = 0.973

Regresión lineal

y = 1.036x - 0.0812

r = 0.997

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 0.900 y 35.2 µg/mL.

**Especificidad analítica**

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Compuesto	Concentración analizada (µg/mL)	Reactividad cruzada %
Fosfenitoína	40	28.7
m-HPPH	500	5.2
p-HPPH	500	1.7
5-(p-metilfenil)-fenilhidantoína	500	1.5
Amitriptilina	3000	ND
Amobarbital	1000	ND
Carbamacepina	500	ND
Carbamacepina 10,11 epóxido	1000	ND
Clordiacepóxido	2000	ND
Clorpromazina	2500	ND
Etosuximida	1000	ND
Etotoína	1000	ND
Glutetimida	500	ND
Hidantoína	2000	ND
10-Hidroxi-carbamacepina (MHD)	150	ND
p-Hidroxifenobarbital	1000	ND
Imipramina	4000	ND
Mefenitoína	3000	ND
Mefobarbital	1000	ND
Metsuximida	5000	ND
Oxaprozina	500	ND
Oxcarbamacepina (OXC)	150	ND
PEMA	1000	ND
Pentobarbital	1000	ND
Fenobarbital	2000	ND
Fensuximida	2000	ND
Primidona	1000	ND
Prometazina	1500	ND
Secobarbital	1000	ND
Ácido valproico	7000	ND
ND = no detectable		

**Phenytoin**

Con el presente test se analizaron 16 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

Acetaminofén	Doxiciclina (tetraciclina)
Acetilcisteína	Ibuprofeno
Ácido acetilsalicílico	Levodopa
Ampicilina sódica	Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O
Ácido ascórbico	Metronidazol
Dobesilato de calcio	Fenilbutazona
Cefoxitina	Rifampicina
Ciclosporina	Teofilina

**Referencias bibliográficas**

- Buchthal F, Lennox-Buchthal MA. In: Antiepileptic Drugs. Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP, eds. New York, NY: Raven Press 1972;193-209.
- Buchthal F, Svensmark O. Serum concentration of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. Psychiatr Neurol Neurochir 1971;74:117-136.
- Booker HE, Hosokawa K, Burdette RD, et al. A clinical study of serum primidone levels. Epilepsia 1970;11:395-402.
- Lund L. Anti-convulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. Arch Neurol 1974;31:289-294.
- Sherwin AD, Robb JP, Lechter M. Improved control of epilepsy by monitoring plasma ethosuximide. Arch Neurol 1973;28:178-181.
- Penry JK, Smith LD, White BG. Clinical Value and Methods. DHEW Publication No 73-396 (NIH) USGPO, Washington, DC 1972.
- Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, et al. Carbamazepine - a double blind comparison with phenytoin. Neurology 1977;27:511-519.
- Committee on patient preparation and specimen handling. Clinical Laboratory Handbook for Patient Preparation and Specimen Handling. Fascicle IV. Skokie, IL: College of American Pathologists, 1985.
- Jacobs DS, Kaster BL Jr, Demott WR, et al. Laboratory Test Handbook. Stowe, OH. Lexi-Compl. Mosby 1990:812.
- Kugler AR, Annesley TM, Nordblom GD, et al. Cross-reactivity of fosphenytoin in two human plasma phenytoin immunoassays. Clin Chem 1998;44:1474-1478.
- Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995:866.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Booker HE. In: Pippenger CE, Perry JKC, Jutt H, eds. Anti-epileptic Drugs: Quantitative Analysis and Interpretation. New York, NY: Raven Press 1978;253-260.
- Kalman SM, Clark DR. In: The Strategy of Therapeutic Drug Monitoring. New York, NY: Mason 1979;19-21.
- Pippenger CE. Effective Seizure Control Requires Drug Monitoring. Battaglia BJ, ed. Clin Chem. New Special Section. Washington, DC: American Association of Clinical Chemistry 1980:1s and 10s.
- Kutt H, Winters W, Kokenge R, et al. Diphenylhydantoin metabolism. Blood levels and toxicity. Arch Neurol 1964;11:642-648.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

**Símbolos**

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

CONTENT

Contenido del estuche



Volumen tras reconstitución o mezcla

GTIN

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com

Distribuido en los EE.UU. por:  
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.  
Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336



**Salicylate****Información de pedido**

REF	CONTENT	Analizadores adecuados para el <b>cobas c pack</b>	
08058636 190	Salicylate (500 pruebas)	ID del sistema 2105 001	Roche/Hitachi <b>cobas c 503</b>
20759198 122	COBAS Salicylate Calibrators CAL A-B (2 x 3 mL)	Códigos 20638-20639	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 20310 Código 20311 Código 20312	

**Español****Información del sistema****SALI:** ACN 21050**Uso previsto**

Prueba in vitro para la determinación cuantitativa de niveles tóxicos de salicilato en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

**Características**

El salicilato es un fármaco común empleado en numerosas formulaciones debido a sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias. La sobredosis de salicilatos puede ocasionar acidosis metabólica con hiato aniónico elevado, trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso central, así como encefalopatía e insuficiencia renal.<sup>1</sup> Por tanto, se requiere de un método para la determinación rápida y exacta de salicilatos.

**Principio del test**

Esta determinación depende de la conversión del salicilato por la salicilato hidroxilasa, en presencia de NADH, a catecol y NAD. La conversión concomitante del NADH a NAD se mide mediante la disminución de absorbancia a 340 nm. Esta disminución es proporcional a la concentración de salicilato presente en la muestra.

**Reactivos - Soluciones de trabajo****R1** NADH 0.3 mmol/L, conservante**R3** Salicilato hidroxilasa (microbiana) ≥ 7000 U/L, conservante

R1 está en la posición B y R3 está en la posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por médicos o según prescripción médica.

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos están listos para el uso.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C: véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c pack**

En uso y refrigerado en el analizador: 26 semanas

**No congelar.****Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y encontrado aptos los tipos de muestra aquí mencionados.

Suero: recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma: tratado con heparina de litio y EDTA dipotásico.

Estabilidad:<sup>2</sup> como mínimo 2 semanas a 4 °C.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de

efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles sobre posibles interferencias por muestras.

La estabilidad de las muestras fue establecida a partir de los datos experimentales del fabricante o de la literatura de referencia y solamente para las temperaturas y los tiempos indicados en la metódica. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios de estabilidad a partir de todas las referencias disponibles y/o realizando sus propios estudios.

Evitar la formación de espuma en las muestras. No congelar y descongelar las muestras repetidas veces.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

**Material suministrado**

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

**Material requerido adicionalmente (no suministrado)**

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

**Realización del test**

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

**Aplicación para suero y plasma****Definición del test**

Tiempo de determinación	10 min		
Longitud de onda (sub/princ)	700/340 nm		
Pipeteo de reactivo		Diluyente (H <sub>2</sub> O)	
R1	100 µL	20 µL	
R3	5 µL	20 µL	
<i>Volúmenes de muestra</i>	<i>Muestra</i>	<i>Dilución de muestra</i>	
		<i>Muestra</i>	<i>Diluyente (NaCl)</i>
Normal	2.5 µL	–	–
Disminuido	2.5 µL	–	–
Aumentado	2.5 µL	–	–

Para obtener más información sobre las definiciones de test del ensayo, consulte la pantalla de configuración de parámetros de aplicación del analizador y ensayo correspondientes.

**Calibración**

Calibradores S1-2: COBAS Salicylate Calibrators

Modo de calibración	Lineal
Intervalo de calibraciones	Calibración completa - después de cambiar el <b>cobas c</b> pack - si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a estándares de referencia de la USP. Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de salicilato en tampón.

#### Control de calidad

Efectuar el control de calidad con el material de control indicado en la sección "Información de pedido". Adicionalmente puede usarse otro material de control apropiado.

Los intervalos y límites de control deben adaptarse a las necesidades individuales de cada laboratorio. Se recomienda realizar el control de calidad después de la calibración de un lote y, a continuación, al menos cada 26 semanas.

Los valores obtenidos deberían hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera de los intervalos definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

#### Cálculo

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra en la unidad  $\mu\text{g/mL}$  (mmol/L, mg/dL, mg/L).

Factores de conversión: <sup>3</sup>	$\mu\text{g/mL} \times 0.00724 = \text{mmol/L}$ $\mu\text{g/mL} \times 0.1 = \text{mg/dL}$ $\mu\text{g/mL} \times 1.0 = \text{mg/L}$
--------------------------------------	--

#### Limitaciones del análisis - interferencias

##### Ictericia, hemólisis, lipemia

Criterio: recuperación dentro de  $\pm 5 \mu\text{g/mL}$  (0.036 mmol/L) del valor inicial a una concentración de salicilato del aproximadamente **20  $\mu\text{g/mL}$**  (0.145 mmol/L) para la bilirrubina y la hemoglobina y a una concentración de salicilato del aproximadamente **40  $\mu\text{g/mL}$**  (0.290 mmol/L) para lipemia.

Ictericia:<sup>4</sup> sin interferencias significativas hasta un índice I de 23 para la bilirrubina conjugada y sin conjuguar (concentración de la bilirrubina conjugada y sin conjuguar: aproximadamente 393  $\mu\text{mol/L}$  o 23 mg/dL).

Hemólisis:<sup>4</sup> sin interferencias significativas hasta un índice H de 800 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 497  $\mu\text{mol/L}$  o 800 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):<sup>4</sup> sin interferencias significativas hasta un índice L de 200. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Criterio: recuperación dentro de  $\pm 10 \%$  del valor inicial con una concentración de salicilato del aproximadamente **200  $\mu\text{g/mL}$**  (1.45 mmol/L).

Ictericia:<sup>4</sup> sin interferencias significativas hasta un índice I de 23 para la bilirrubina conjugada y sin conjuguar (concentración de la bilirrubina conjugada y sin conjuguar: aproximadamente 393  $\mu\text{mol/L}$  o 23 mg/dL).

Hemólisis:<sup>4</sup> sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 621  $\mu\text{mol/L}$  o 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):<sup>4</sup> sin interferencias significativas hasta un índice L de 200. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Criterio: recuperación dentro de  $\pm 10 \%$  del valor inicial con una concentración de salicilato del aproximadamente **300  $\mu\text{g/mL}$**  (2.17 mmol/L).

Ictericia:<sup>4</sup> sin interferencias significativas hasta un índice I de 23 para la bilirrubina conjugada y sin conjuguar (concentración de la bilirrubina conjugada y sin conjuguar: aproximadamente 393  $\mu\text{mol/L}$  o 23 mg/dL).

Hemólisis:<sup>4</sup> sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 621  $\mu\text{mol/L}$  o 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):<sup>4</sup> sin interferencias significativas hasta un índice L de 1000. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

##### Otras interferencias:

Criterio: recuperación dentro de  $\pm 10 \%$  del valor inicial con una concentración de salicilato del aproximadamente 300  $\mu\text{g/mL}$  (2.17 mmol/L).

Proteína total: sin interferencia significativa hasta 14 g/dL.

Existe la posibilidad de que otras sustancias y/o factores interfieran con el presente test y causen resultados poco fiables.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>5</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

#### ACCIÓN REQUERIDA

**Programación de lavado especial:** en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**, ciertas combinaciones de test requieren ciclos de lavado especial. Toda la programación de lavado especial necesaria para evitar la contaminación por arrastre está disponible a través de **cobas link**. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SCCS. Para mayor información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

#### Límites e intervalos

##### Intervalo de medición

5-700  $\mu\text{g/mL}$  (0.04-5.07 mmol/L)

Diluir manualmente las muestras superiores al intervalo de medición a 1 + 1 con el calibrador de 0  $\mu\text{g/mL}$  y repetir el test. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra.

##### Límites inferiores de medición

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco = 4  $\mu\text{g/mL}$  (0.03 mmol/L)

Límite de Detección = 5  $\mu\text{g/mL}$  (0.04 mmol/L)

Límite de Cuantificación = 10  $\mu\text{g/mL}$  (0.07 mmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de  $n \geq 60$  mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error máximo del 20 %. Se ha determinado a partir de muestras con concentraciones bajas de salicilato.

#### Valores teóricos

Las concentraciones séricas superiores a 600  $\mu\text{g/mL}$  (4.34 mmol/L) son, por lo general, letales.<sup>6,7</sup> La intoxicación con salicilatos se presenta con frecuencia en niños debido a la accesibilidad del fármaco, en pacientes crónicos con necesidad rutinaria de medicación o en pacientes que están tomando una combinación de dosificaciones prescritas y dosificaciones sin prescripción. La sobredosificación con salicilatos también se asocia con intentos de suicidio en adolescentes y adultos.<sup>8</sup> Se han observado manifestaciones tóxicas a concentraciones séricas de  $> 270 \mu\text{g/mL}$  ( $> 1.95 \text{ mmol/L}$ ) y, en general, el límite de toxicidad se fija en  $> 300 \mu\text{g/mL}$  ( $> 2.17 \text{ mmol/L}$ ). El intervalo terapéutico varía y se considera entre 30  $\mu\text{g/mL}$  y 100  $\mu\text{g/mL}$  (0.22-0.72 mmol/L) para fines antihiperémicos/analgésicos, y entre 150  $\mu\text{g/mL}$  y 300  $\mu\text{g/mL}$  (1.09-2.17 mmol/L) para fines antiinflamatorios o en afecciones de fiebre reumática.<sup>9</sup>

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

#### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Estos datos representan el funcionamiento del propio proceso analítico.

Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir debido a la heterogeneidad del material de muestra, el envejecimiento de los componentes del analizador y la mezcla de reactivos utilizados en el analizador.

#### Precisión

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP05-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad (n = 84) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

##### Suero/plasma

Repetibilidad	Media	DE	CV
	µg/mL	µg/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	40.8	1.13	2.8
TDMC2 <sup>b)</sup>	167	3.61	2.2
TDMC3 <sup>c)</sup>	478	1.63	0.3
Suero humano 1	6.75	0.918	13.6
Suero humano 2	65.4	1.62	2.5
Suero humano 3	234	1.82	0.8
Suero humano 4	348	1.40	0.4
Suero humano 5	598	2.81	0.5

##### Precisión intermedia

Precisión intermedia	Media	DE	CV
	µg/mL	µg/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	40.8	1.20	2.9
TDMC2 <sup>b)</sup>	167	3.61	2.2
TDMC3 <sup>c)</sup>	487	2.11	0.4
Suero humano 1	6.48	0.959	14.8
Suero humano 2	65.4	1.67	2.5
Suero humano 3	234	1.87	0.8
Suero humano 4	348	1.68	0.5
Suero humano 5	598	3.29	0.6

a) TDM Control Set nivel I

b) TDM Control Set nivel II

c) TDM Control Set nivel III

#### Comparación de métodos

##### Suero/plasma

Se han comparado los valores de salicilato en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 503** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 69

Passing/Bablok <sup>10</sup>	Regresión lineal
y = 1.030x - 0.132	y = 1.020x + 0.398
τ = 0.971	r = 0.999

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 4.70 y 664 µg/mL.

#### Especificidad analítica

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Compuesto	Concentración analizada (µg/mL)	Reactividad cruzada en %
Acetilsalicílico, ácido	1000	24.1
m-Aminosalicilato	1000	8.34
p-Aminosalicilato	1000	28.8
p-Anísico, ácido	1000	ND
Benzoico, ácido	1000	ND
Clorzoxazona	500	0.65
Diflunisal	500	1.10
EDTA disódico	300	1.55
Gentísico, ácido	1000	2.86
Homogentísico, ácido	1000	1.89
Alfa-cetobutírico, ácido	1000	0.32
Salicilato de metilo	1000	6.44
Naprosyn (naproxeno)	500	ND
Oxálico, ácido	300	1.22
Fenol	1000	0.33
Salicilúrico, ácido	1000	1.96
Salicilamida	1000	0.49
Teofilina	300	1.43
Úrico, ácido	300	ND

ND = no detectable

Con el presente test se analizaron 15 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

Acetaminofén	Ibuprofeno
Acetilcisteína	Levodopa
Ampicilina sódica	Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O
Ácido ascórbico	Metronidazol
Dobesilato de calcio	Fenilbutazona
Cefoxitina	Rifampicina
Ciclosporina	Teofilina
Doxiciclina (tetraciclina)	

#### Referencias bibliográficas

- Hammond PM. A simple colorimetric assay to determine salicylate ingestion utilizing salicylate mono-oxygenase. VIIth International Conference on Enzyme Engineering 1985.
- Warner A, Annesley T, eds. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring Services. National Academy of Clinical Biochemistry 1999;87.
- Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co: 1995:856.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1976;1856.
- Done AK. Salicylate intoxication: significance of measurements of salicylate in blood in cases of acute ingestion. Pediatrics 1960;26:800.
- Longenecker RM, Trafton JE, Edwards RB. A tableted enzymatic reagent for salicylate, for use in a discrete multiwave-length analytical system (Paramax). Clin Chem 1984;30(8):1369.

**Salicylate**

- 9 Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents: drugs employed in the treatment of gout. In The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, NY 1980:688-698.
- 10 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

**Símbolos**

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

	Contenido del estuche
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)



Distribuido en los EE.UU. por:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.

Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336

**ONLINE TDM Acetaminophen Gen.2**

REF	CONTENT		Analizadores adecuados para el <b>cobas c</b> pack
08056684 190	ONLINE TDM Acetaminophen Gen.2 (500 pruebas)	ID del sistema 2004 001	Roche/Hitachi <b>cobas c</b> 503
07007515 190	ACET2 calibrator ACETC (1 x 2 mL)	Código 20670	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 20310 Código 20311 Código 20312	
08063494 190	Diluent NaCl 9 % (123 mL)	ID del sistema 2906 001	

**Español****Información del sistema****ACET2:** ACN 20040**Uso previsto**

Test diagnóstico in vitro para la determinación cuantitativa de sobredosis de acetaminofén (paracetamol) en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

**Características**

El paracetamol es un analgésico y antipirético de uso extendido que se encuentra en una serie de productos de venta libre y con receta. La sobredosis de paracetamol puede causar daños importantes en el hígado y los riñones hasta llevar a la muerte.<sup>1</sup>

Las personas que han ingerido una sobredosis de paracetamol, por lo general presentan pocos síntomas o ninguno al inicio. El único indicador diagnóstico temprano fiable lo constituye la medición cuantitativa del nivel sérico de paracetamol. Como muy temprano a las 24 horas tras la ingestión, suelen manifestarse síntomas clínicos de daño hepático y renal cuando ya no puede administrarse, de manera eficaz, el antídoto acetilcisteína.<sup>1</sup> La acetilcisteína es altamente eficaz en impedir daños hepáticos, especialmente si se administra dentro de las 8 a 10 horas tras la sobredosis. Administrada dentro de las 12 a 16 horas tras la sobredosis, mejora la supervivencia de pacientes con insuficiencia hepática.<sup>1</sup>

Los métodos históricamente usados para controlar las concentraciones de paracetamol en suero son la cromatografía líquida de gran resolución, la cromatografía gas-líquido, la espectrometría ultravioleta y el inmunoensayo colorimétrico.<sup>2</sup>

**Principio del test**

El presente test se basa en la técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo utilizada para el análisis cuantitativo de paracetamol en muestras de suero o plasma humanos. En el test, el fármaco de la muestra y el fármaco marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) compiten por ocupar los puntos de fijación del anticuerpo. La actividad de la enzima disminuye a medida que se va fijando al anticuerpo, lo cual permite medir la concentración del fármaco en función de la actividad enzimática. La enzima activa convierte al nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) oxidado a NADH, lo que produce un cambio de absorbancia que puede medirse espectrofotométricamente. La G6PDH sérica endógena no interfiere porque la coenzima se relaciona únicamente con la enzima bacteriana *Leuconostoc mesenteroides* utilizada en el ensayo.

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

- R1** Anticuerpo policlonal anti-paracetamol (ovino), G6P, NAD y albúmina de suero bovino, conservantes y estabilizadores
- R3** Paracetamol marcado con G6PDH de origen bacteriano, tampón Tris, conservantes, albúmina de suero bovino y estabilizadores

R1 está en la posición B y R3 está en la posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por facultativos o por prescripción médica.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



¡Atención!

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

**Prevención:**

P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.

P280 Llevar guantes de protección.

**Respuesta:**

P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

**Eliminación:**

P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590, en los EE.UU.: 1-800-428-2336

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos están listos para el uso.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C: véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c** pack

En uso y refrigerado en el analizador: 26 semanas

**No congelar.****Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestra aquí indicado.

Suero: recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma: tratado con EDTA di o tripotásico o heparina de litio.

No se ha comprobado el uso de tubos de recolección de muestras que contengan gel de separación.

Estabilidad: en frasco tapado, 24 horas a temperatura ambiente  
en frasco tapado, 7 días a 2-8 °C



*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco = 1.5 µg/mL (9.9 µmol/L)

Límite de Detección = 3 µg/mL (20 µmol/L)

Límite de Cuantificación = 5 µg/mL (33 µmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de  $n \geq 60$  mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error total del 20 %. Se ha determinado a partir de muestras con concentraciones bajas de paracetamol.

**Valores teóricos**

En adultos sanos, las dosis terapéuticas usuales de paracetamol en suero varían entre 10-30 µg/mL (66-199 µmol/L\*<sup>2</sup>).

La concentración sérica o plasmática de paracetamol depende del momento de la ingestión, el tratamiento farmacológico concomitante, el estado de la muestra, el momento de su extracción y las variaciones individuales en la absorción, distribución, biotransformación y excreción. Estos parámetros deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados.

En caso de una sobredosis aguda de paracetamol, una determinación individual del nivel plasmático o sérico tomando como referencia el nomograma adaptado de Rumack-Matthew<sup>6,7</sup> constituye un buen indicador de si se necesita tratar una intoxicación.<sup>1</sup>

Los alcohólicos corren el riesgo de intoxicación a dosis más bajas. Asimismo, las personas en tratamiento anticonvulsivo a largo plazo y los pacientes que toman isoniazida son más susceptibles a efectos tóxicos.<sup>1</sup>

Las manifestaciones tóxicas se han observado a concentraciones séricas  $> 100 \mu\text{g/mL}$  ( $> 662 \mu\text{mol/L}^*$ ), si bien el límite tóxico generalmente se sitúa a  $> 200 \mu\text{g/mL}$  ( $> 1324 \mu\text{mol/L}^*$ ). La toxicidad del paracetamol puede estimarse mejor si las concentraciones se correlacionan con el tiempo pasado tras la ingestión del medicamento. Así se consideran tóxicas las concentraciones séricas  $> 200 \mu\text{g/mL}$ ,  $> 100 \mu\text{g/mL}$  y  $> 50 \mu\text{g/mL}$  ( $> 1324 \mu\text{mol/L}$ ,  $> 662 \mu\text{mol/L}$  y  $> 331 \mu\text{mol/L}^*$ ) 4, 8 y 12 horas después de la ingestión, respectivamente.<sup>7</sup>

\* calculado con el factor de conversión de unidades

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

**Datos específicos de funcionamiento del test**

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Estos datos representan el funcionamiento del propio proceso analítico.

Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir debido a la heterogeneidad del material de muestra, el envejecimiento de los componentes del analizador y la mezcla de reactivos utilizados en el analizador.

**Precisión**

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP05-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad ( $n = 84$ ) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

**Suero/plasma**

Repetibilidad	Media	DE	CV
	µg/mL	µg/mL	%

TDMC1 <sup>a)</sup>	13.5	0.187	1.4
TDMC2 <sup>b)</sup>	36.5	0.378	1.0
TDMC3 <sup>c)</sup>	110	1.43	1.3
Suero humano 1	7.00	0.139	2.0
Suero humano 2	21.0	0.254	1.2
Suero humano 3	64.0	0.654	1.0
Suero humano 4	99.6	1.26	1.3
Suero humano 5	170	3.00	1.8
<i>Precisión intermedia</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	µg/mL	µg/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	13.5	0.411	3.0
TDMC2 <sup>b)</sup>	36.5	0.980	2.7
TDMC3 <sup>c)</sup>	105	3.44	3.3
Suero humano 1	7.00	0.285	4.1
Suero humano 2	21.0	0.565	2.7
Suero humano 3	64.2	1.69	2.6
Suero humano 4	102	2.87	2.8
Suero humano 5	170	6.91	4.1

a) TDM Control Set nivel I

b) TDM Control Set nivel II

c) TDM Control Set nivel III

**Comparación de método****Suero/plasma**

Se han comparado los valores de paracetamol en muestras de suero humano obtenidos en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 503** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 75

Passing/Bablok<sup>8</sup> $y = 1.012x + 0.437 \mu\text{g/mL}$  $\tau = 0.989$ 

Regresión lineal

 $y = 1.010x + 0.664 \mu\text{g/mL}$  $r = 0.999$ 

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 5.49 y 200 µg/mL.

**Especificidad analítica**

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Compuesto	Concentración del compuesto [µg/mL]	Concentración de paracetamol [µg/mL]	Reactividad cruzada en %
Paracetamol-cisteína	100	6.1	0.5
Glucurónido de paracetamol	1000	5.2	ND
Mercapturato de paracetamol	300	5.4	0.2
Sulfato de paracetamol	200	6.1	ND
Cisteína	1300	5.8	ND
N-Acetilcisteína	1663	6.3	ND
Fenacetina	500	6.7	0.5

Compuesto	Concentración del compuesto [µg/mL]	Concentración de paracetamol [µg/mL]	Reactividad cruzada en %
Paracetamol-cisteína	100	29.2	-0.3
Glucurónido de paracetamol	1000	25.4	-0.1
Mercapturato de paracetamol	300	25.9	0.2
Sulfato de paracetamol	200	27.8	0.1
Cisteína	1300	29.0	ND
N-Acetilcisteína	1663	28.5	ND
Fenacetina	500	29.3	1.3

ND = no detectable

Se analizaron los 24 fármacos siguientes sin encontrar interferencias significativas.

Acetilcisteína	Fenilbutazona
Acetilsalicílico, ácido	Rifampicina
Ampicilina sódica	Teofilina
Ácido ascórbico	Amitriptilina
Cefoxitina	Cafeína
Ciclosporina	Codeína
Doxiciclina	Diazepam
Heparina	Metionina
Ibuprofeno	Fenilefrina
Levodopa	Propoxifeno
Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O	Salicilato
Metronidazol	Secobarbital

#### Referencias bibliográficas

- Dale DC. ACP Medicine, 3rd edition. BC Decker Inc. 2007:161-162.
- Jacobs DS, De Mott WR, Oxley DK. Laboratory Test Handbook with Key Word Index 5th ed. Hudson, Ohio:Lexi-Comp, Inc 2001:778-779.
- Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th ed. Saunders Elsevier 2008.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen Poisoning and Toxicity. Pediatrics 1975 Jun;55(6):871-876.
- Rumack BH. Acetaminophen overdose. Arch Intern Med 1981;141:380-385.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

#### Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

CONTENT



GTIN

Contenido del estuche

Volumen tras reconstitución o mezcla

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com

Distribuido en los EE.UU. por:  
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.  
Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336



**Información de pedido**

REF	CONTENT	Analizadores adecuados para el <b>cobas c pack</b>	
08057435 190	ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4 (500 pruebas)	ID del sistema 2035 001	Roche/Hitachi <b>cobas c 503</b>
03375790 190	Preciset TDM I Calibrators B-F (5 x 1 x 5 mL) Diluent (1 x 10 mL)	Códigos 20692-20696	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 20310 Código 20311 Código 20312	

**Español****Información del sistema****CARB4:** ACN 20350**Uso previsto**

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la carbamazepina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

**Características**

La carbamazepina es un anticonvulsivo utilizado especialmente en el tratamiento de la neuralgia trigeminal,<sup>1</sup> la epilepsia parcial de todo tipo, las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y las convulsiones parciales simples y complejas.<sup>2,3,4</sup> El mecanismo específico de la carbamazepina ejerce una acción depresora sobre la transmisión a través del núcleo ventral anterior del tálamo.<sup>2,3</sup> En su fórmula química 5H-dibenzo[b,f]-azepina-5-carboxamida, la carbamazepina constituye un derivado iminostilbeno que también se conoce bajo la marca Tegretol. En el torrente sanguíneo, aproximadamente el 70 % de la carbamazepina se encuentra ligado a proteínas.<sup>3,4,5</sup> El fármaco se metaboliza a carbamazepina-10,11-epóxido, farmacológicamente activo, para pasar a carbamazepina-10,11-dihidróxido, siendo ambos excretados por la orina. La concentración plasmática del metabolito epóxido varía entre 15 % a 48 % del fármaco original.<sup>6</sup> La vida media (5-8 horas) es inferior a la del compuesto original (8-60 horas).<sup>2,3,4</sup> El epóxido y el 10,11-dihidróxido se excretan sin sufrir modificaciones o bien tras unirse al ácido glucurónico.

En combinación con otras informaciones clínicas, el seguimiento de los niveles de carbamazepina proporciona al médico una herramienta que permite ajustar la dosis del paciente y conseguir un efecto terapéutico óptimo evitándose tanto las concentraciones subterapéuticas como las tóxicas.

**Principio del test**

El test ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4 es un inmunoanálisis homogéneo de aglutinación de micropartículas. Se trata de un sistema de dos reactivos destinados a la detección de la carbamazepina en suero. La interacción cinética de micropartículas (KIMS) se determina con analizadores automáticos. En esta técnica, el hapteno del fármaco biotinilado sirve de unión para el anticuerpo anti-carbamazepina y las bolas de látex recubiertas de estreptavidina. El hapteno fijado a látex y la carbamazepina libre de la muestra de suero reaccionan competitivamente con una cantidad limitada de anticuerpo específico anti-carbamazepina. Una disminución de la señal aparente es proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra.

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

- R1** Anticuerpo monoclonal anti-carbamazepina (de oveja); tampón MES<sup>a</sup>, pH 6.4; conservante
- R2** Hapteno de carbamazepina biotinilado; micropartículas de látex recubiertas de estreptavidina: 0.1 %; tampón HEPES<sup>b</sup>, pH 7.4; conservante

a) ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico

b) N-(2-hidroxi-etil)piperazina-N'-(2-ácido etanosulfónico)

R1 está en la posición B y R2 está en la posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por médicos o según prescripción médica.

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos están listos para el uso.

Antes del uso, invertir el recipiente de reactivos varias veces para asegurar la mezcla completa de los componentes.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c pack**

En uso y refrigerado en el analizador:

26 semanas

**No congelar.****Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Suero: recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma: tratado con EDTA di o tripotásico o heparina de sodio o litio.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

El momento de la obtención de la muestra depende de si se desea medir concentraciones máximas o mínimas.<sup>7</sup>

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No congelar y descongelar las muestras repetidas veces.

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles sobre posibles interferencias por muestras.

La estabilidad de las muestras fue establecida a partir de los datos experimentales del fabricante o de la literatura de referencia y solamente para las temperaturas y los tiempos indicados en la metódica. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios de estabilidad a partir de todas las referencias disponibles y/o realizando sus propios estudios.

Estabilidad: en frasco tapado, 2 días a 20-25 °C

en frasco tapado, 7 días a 2-8 °C

en frasco tapado, 4 semanas a -20 °C

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

**Material suministrado**

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

**Material requerido adicionalmente (no suministrado)**

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

### Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

### Aplicación para suero y plasma

#### Definición del test

Tiempo de determinación	10 min		
Longitud de onda (sub/princ)	800/546 nm		
Pipeteo de reactivo		Diluyente (H <sub>2</sub> O)	
R1	76 µL	15 µL	
R2	76 µL	–	
<b>Volúmenes de muestra</b>	<b>Muestra</b>	<b>Dilución de muestra</b>	
		<b>Muestra</b>	<b>Diluyente (NaCl)</b>
Normal	1 µL	–	–
Disminuido	1 µL	–	–
Aumentado	1 µL	–	–

Para obtener más información sobre las definiciones de test de la prueba, consulte la pantalla de configuración de parámetros de aplicación del analizador y test correspondientes.

#### Calibración

Calibradores	S2-6: calibradores Preciset TDM I
Modo de calibración	No lineal
Intervalo de calibraciones	Calibración completa - después de cambiar el lote de reactivos - cada 35 días - si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a estándares de referencia de la USP. Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de carbamazepina en suero humano normal.

#### Control de calidad

Efectuar el control de calidad con el material de control indicado en la sección "Información de pedido". Adicionalmente puede usarse otro material de control apropiado.

Los intervalos y límites de control deberían adaptarse a las necesidades individuales de cada laboratorio. Se recomienda realizar el control de calidad después de la calibración de un lote y, a continuación, al menos cada 26 semanas.

Los valores obtenidos deberían hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera de los intervalos definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

#### Cálculo

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra en la unidad µg/mL (µmol/L, mg/L).

Factores de conversión: <sup>8</sup>	µg/mL × 4.23 = µmol/L
	µg/mL × 1.0 = mg/L

#### Limitaciones del análisis - interferencias

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial a concentraciones de carbamazepina de entre aproximadamente 3 µg/mL y 12 µg/mL.

#### Suero/plasma

Ictericia:<sup>9</sup> sin interferencias significativas hasta un índice I de 50 para la bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de la bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 50 mg/dL o 855 µmol/L).

Hemólisis:<sup>9</sup> sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 1000 mg/dL o 621 µmol/L).

Lipemia (Intralipid):<sup>9</sup> sin interferencias significativas hasta un índice L de 2000. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Triglicéridos: sin interferencia significativa por triglicéridos hasta una concentración de 1000 mg/dL (11.3 mmol/L).

Factores reumatoides: sin interferencia significativa por factores reumatoides hasta una concentración de 1200 UI/mL.

Proteína total: sin interferencia significativa por proteína total hasta una concentración de 13 g/dL.

Colesterol: sin interferencia significativa por colesterol hasta una concentración de 600 mg/dL.

Este test, al igual que cada test que contiene anticuerpos ovinos, puede producir interferencias en muestras que contienen anticuerpos humanos anti-oveja lo que podría causar resultados poco fiables.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>10</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

#### ACCIÓN REQUERIDA

**Programación de lavado especial:** en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**, ciertas combinaciones de test requieren ciclos de lavado especial. Toda la programación de lavado especial necesaria para evitar la contaminación por arrastre está disponible a través de **cobas link**. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SCCS. Para mayor información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

#### Límites e intervalos

##### Intervalo de medición

2.0-20.0 µg/mL (8.5-85.0 µmol/L)

Diluir manualmente a 1 + 1 las muestras que tienen valores superiores al intervalo de medición con Preciset TDM I Diluent (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra. La linealidad del intervalo de medición se verificó de acuerdo a las directivas CLSI EP-6.

##### Límites inferiores de medición

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco	= 0.5 µg/mL (2.1 µmol/L)
Límite de Detección	= 1.0 µg/mL (4.2 µmol/L)
Límite de Cuantificación	= 2.0 µg/mL (8.5 µmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error total del 20 %. Se ha determinado a partir de muestras con concentraciones bajas de carbamazepina.

**Valores teóricos**

El intervalo terapéutico para la carbamazepina ha sido determinado considerando la relación entre la concentración plasmática, el control de las convulsiones y la severidad de los efectos secundarios. Las concentraciones en sangre dependen del sexo, la raza y la edad. Aunque también se han propuesto otros intervalos, el intervalo terapéutico se establece muchas veces entre 4-12 µg/mL (16.9-50.8 µmol/L).<sup>11,12</sup>

Concentraciones menores pueden producir una respuesta terapéutica efectiva si la carbamazepina se combina con otros anticonvulsivos.<sup>13,14</sup>

La supervisión de las concentraciones en suero y plasma permite ajustar individualmente la posología. Para llevar a cabo un tratamiento efectivo, algunos pacientes pueden necesitar concentraciones superiores al intervalo teórico. Por eso, estos intervalos deben considerarse únicamente como valores guía y han de evaluarse junto con otros síntomas clínicos. No deben tomarse en cuenta de forma aislada para ajustar el régimen de medicación. Las concentraciones máximas superiores a 12 µg/mL (50.8 µmol/L) frecuentemente se asocian con toxicidad.<sup>15</sup>

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

**Datos específicos de funcionamiento del test**

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Estos datos representan el funcionamiento del propio proceso analítico.

Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir debido a la heterogeneidad del material de muestra, el envejecimiento de los componentes del analizador y la mezcla de reactivos utilizados en el analizador.

**Precisión**

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP05-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad (n = 84) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

<i>Repetibilidad</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	<i>µg/mL</i>	<i>µg/mL</i>	<i>%</i>
TDMC1 <sup>c)</sup>	3.19	0.0310	1.0
TDMC2 <sup>d)</sup>	9.59	0.0709	0.7
TDMC3 <sup>e)</sup>	15.7	0.146	0.9
Suero humano 1	2.77	0.0354	1.3
Suero humano 2	5.14	0.0475	0.9
Suero humano 3	9.93	0.0743	0.7
Suero humano 4	11.5	0.214	1.9
Suero humano 5	16.0	0.136	0.9
<i>Precisión intermedia</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	<i>µg/mL</i>	<i>µg/mL</i>	<i>%</i>
TDMC1 <sup>c)</sup>	3.19	0.0486	1.5
TDMC2 <sup>d)</sup>	9.59	0.0988	1.0
TDMC3 <sup>e)</sup>	15.8	0.187	1.2
Suero humano 1	2.77	0.0474	1.7
Suero humano 2	5.14	0.0514	1.0
Suero humano 3	9.93	0.0880	0.9
Suero humano 4	11.5	0.272	2.4
Suero humano 5	16.2	0.226	1.4

c) TDM Control Set nivel I

d) TDM Control Set nivel II

e) TDM Control Set nivel III

**Comparación de métodos****Suero/plasma**

Se han comparado los valores de carbamazepina en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 503** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 75

Passing/Bablok<sup>16</sup>

y = 0.334x + 0.968

τ = 0.978

Regresión lineal

y = 0.951x + 0.464

r = 0.998

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 2.41 y 19.6 µg/mL.

**Especificidad analítica**

Se evaluaron las siguientes sustancias en cuanto a su reactividad cruzada a una concentración baja (3 µg/mL) y alta (12 µg/mL) de carbamazepina.

Concentración de carbamazepina de 3 µg/mL:

<b>Compuesto</b>	<b>Concentración del compuesto [µg/mL]</b>	<b>Reactividad cruzada %</b>
Carbamazepina-10,11-epóxido	29.6	2.9
10-Hidroxi-carbamazepina (MHD)	100	0.6
Oxcarbazepina (Oxc)	100	0.9
Nortriptilina	50	ND
Amitriptilina	100	ND
Imipramina	200	ND
Fenotiacina	200	ND
Fenilbutazona	450	0.1
Prometazina	1000	ND
Fenitoína	1000	ND
Mefenitoína	1000	0.1
2-Fenil-2-etilmalonamida	1000	0.3
Ácido valproico	1000	ND
Amobarbital	1000	ND
Clordiacépoóxido	30	0.3
Clonazepam	12	0.4
Etosuximida	1000	ND
Etotoína	1000	0.1
Diazepam	25	0.2
Glutetimida	1000	ND
Metosuximida	100	ND
p-Hidroxifenobarbital	100	0.1
5-(p-Hidroxifenil)-fenilhidantoína	1000	ND
Fenobarbital	1000	ND
Primidona	1000	ND
Probenecida	500	ND
Secobarbital	1000	ND

ND = no detectable

Concentración de carbamazepina de 12 µg/mL:

<b>Compuesto</b>	<b>Concentración del compuesto [µg/mL]</b>	<b>Reactividad cruzada %</b>
Carbamazepina-10,11-epóxido	29.6	1.4

Compuesto	Concentración del compuesto [µg/mL]	Reactividad cruzada %
10-Hidroxi-carbamazepina (MHD)	100	0.2
Oxcarbacepina (Oxc)	100	0.2
Nortriptilina	50	0.3
Amitriptilina	100	ND
Imipramina	200	ND
Fenotiacina	200	ND
Fenilbutazona	450	ND
Prometazina	1000	ND
Fenitoína	1000	ND
Mefenitoína	1000	0.1
2-Fenil-2-etilmalonamida	1000	0.2
Ácido valproico	1000	ND
Amobarbital	1000	ND
Clordiacepóxido	30	0.4
Clonacepam	12	0.3
Etosuximida	1000	ND
Etotoína	1000	0.1
Diazepam	25	0.4
Glutetimida	1000	ND
Metosuximida	100	ND
p-Hidroxifenobarbital	100	0.4
5-(p-Hidroxifenil)-fenilhidantoína	1000	ND
Fenobarbital	1000	ND
Primidona	1000	ND
Probenecida	500	ND
Secobarbital	1000	ND

ND = no detectable

Se analizaron 16 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

Acetaminofén	Doxiciclina (tetraciclina)
Acetilcisteína	Ibuprofeno
Acetilsalicílico, ácido	Levodopa
Ampicilina sódica	Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O
Ácido ascórbico	Metronidazol
Heparina	Fenilbutazona
Cefoxitina	Rifampicina
Ciclosporina	Teofilina

**Referencias bibliográficas**

- Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883). *Lancet* 1962;839-840.
- Eadie MJ, Tyler JH. *Anticonvulsant Therapy: Pharmacological Basis and Practice*. Edinburgh, Great Britain: Churchill Livingstone 1974;chap 7.
- Penry JK, Newmark ME. The use of antiepileptic drugs. *Ann Int Med* 1979;90:207-218.
- Scheuer ML, Pedley TA. The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med* 1990;322(21):1468-1474.
- MacKichan JJ, Duffner PK, Cohen ME. Salivary concentrations and plasma protein binding of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic patients. *Eur J Clin Pharm* 1981;12:31-37.

- Morselli PL. Carbamazepine: Absorption, distribution and excretion in complex partial seizures and their treatment. In: Penry JK, Daly DD eds. *Advances in Neurology*, Vol II. New York, NY: Raven Press 1975:279-293.
- Jacobs DS, Kaster BL Jr, Demott WR, et al. *Laboratory Test Handbook*. Stowe, OH. Lexi-Compl. Mosby 1990:812.
- Tietz NW. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 1995:834.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- Arroyo S, Sander JWAS. Carbamazepine in comparative trials: pharmacokinetic characteristics too often forgotten. *Neurology* 1999;53(6):1170-1174.
- Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*, 23rd ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2008: 2983-2995.
- Shorvon SD, Chadwick D, Galbraith AW, et al. One drug for epilepsy. *Br Med J* 1978;1:474-476.
- Altafullah I, Talwar D, Loewenson R, et al. Factors influencing serum levels of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children. *Epilepsy Res* 1989;4(1):72-80.
- Pincus MR, Abraham NZ Jr. Toxicology and therapeutic drug monitoring. Henry JB (ed.): *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, ed. 18. Philadelphia, WB Saunders Co 1991:349-384.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

**Símbolos**

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

**CONTENT**

Contenido del estuche



Volumen tras reconstitución o mezcla

**GTIN**

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)Distribuido en los EE.UU. por:  
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.  
Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336

**Phenobarbital****Información de pedido**

REF	CONTENT		Analizadores adecuados para el <b>cobas c</b> pack
08058580 190	ONLINE TDM Phenobarbital (200 pruebas)	ID del sistema 2097 001	Roche/Hitachi <b>cobas c</b> 503
03375790 190	Preciset TDM I CAL A-F (1 x 5 mL) Diluyente (1 x 10 mL)	Códigos 20691-20696	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 20310 Código 20311 Código 20312	

**Español****Información del sistema****PHNO2:** ACN 20970**Uso previsto**

Test in vitro para la determinación cuantitativa de fenobarbital en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

**Características**

El fenobarbital es uno de los fármacos más comúnmente utilizados para tratar crisis tónico-clónicas generalizadas, la epilepsia psicomotora y otras formas de epilepsia focal. El seguimiento de las concentraciones séricas del fármaco es fundamental para conseguir un control máximo de las crisis epilépticas manteniendo al mínimo las concentraciones sanguíneas del fármaco para evitar efectos secundarios negativos.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup> Al igual que con otros anticonvulsivos, es imprescindible que la dosis se adapte a cada individuo en particular.<sup>10</sup>

**Principio del test**

La prueba se basa en la interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS). El anticuerpo anti-fenobarbital se fija de forma covalente a micropartículas, mientras que el derivado del fármaco se une a una macromolécula. La interacción cinética de las micropartículas en solución es inducida por la unión del conjugado de fármaco al anticuerpo que recubre las micropartículas y es inhibida por el fenobarbital presente en la muestra. El conjugado del fármaco y el fenobarbital de la muestra de suero compiten para fijarse al anticuerpo anti-fenobarbital que recubre las micropartículas. La interacción cinética de las micropartículas es indirectamente proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra.

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

- R1** Conjugado de fenobarbital; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis (etanosulfónico)), pH 7.85; conservante; estabilizador
- R3** Anticuerpo monoclonal anti-fenobarbital (ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico), pH 7.4; estabilizador; conservante

R1 está en la posición B y R3 está en la posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por facultativos o por prescripción médica.

Atención: este reactivo contiene fenobarbital, sustancia que el Estado de California considera cancerígena o causante de daños reproductivos.

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos están listos para el uso.

Antes del uso, invertir el recipiente de reactivos varias veces para asegurar la mezcla completa de los componentes.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c** pack

En uso y refrigerado en el analizador:

90 días

**No congelar.****Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y encontrado aptos los tipos de muestras aquí mencionados.

Suero: recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma: tratado con EDTA di o tripotásico, heparina de sodio o litio.

Estabilidad:

en frasco tapado 7 días a 25 °C o a 2-8 °C  
en frasco tapado 1 año a -20 °C<sup>11</sup>

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Consulte la sección de limitaciones e interferencias para obtener detalles sobre posibles interferencias por muestras.

La estabilidad de las muestras fue establecida a partir de los datos experimentales del fabricante o de la literatura de referencia y solamente para las temperaturas y los tiempos indicados en la metodología. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios de estabilidad a partir de todas las referencias disponibles y/o realizando sus propios estudios.

Evitar la formación de espuma en las muestras.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

**Material suministrado**

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

**Material requerido adicionalmente (no suministrado)**

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

**Realización del test**

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

**Aplicación para suero y plasma****Definición del test**

Tiempo de determinación	10 min		
Longitud de onda (sub/princ)	800/600 nm		
Pipeteo de reactivo		Diluyente (H <sub>2</sub> O)	
R1	65 µL	–	
R3	65 µL	–	
<b>Volúmenes de muestra</b>	<b>Muestra</b>	<b>Dilución de muestra</b>	
		<b>Muestra</b>	<b>Diluyente (NaCl)</b>
Normal	1.4 µL	–	–
Disminuido	1.4 µL	–	–
Aumentado	1.4 µL	–	–

Para obtener más información sobre las definiciones de test del ensayo, consulte la pantalla de configuración de parámetros de aplicación del analizador y ensayo correspondientes.

**Calibración**

Calibradores	S1-6: Preciset TDM I
Modo de calibración	No lineal
Intervalo de calibraciones	Calibración completa - después de cambiar el lote de reactivos - cada 6 semanas - si así lo requieren los procedimientos de control de calidad

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a estándares de referencia de la USP. Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de fenobarbital en suero humano normal.

**Control de calidad**

Efectuar el control de calidad con los controles indicados en la sección "Información de pedido".

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los intervalos y límites de control deben adaptarse a las necesidades individuales de cada laboratorio. Se recomienda realizar el control de calidad siempre después de la calibración de un lote y posteriormente al menos cada 90 días.

Los valores obtenidos deberían hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera de los intervalos definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

**Cálculo**

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra en la unidad µg/mL (µmol/L, mg/L).

Factores de conversión: <sup>11</sup>	µg/mL x 4.31 = µmol/L
	µg/mL x 1.0 = mg/L

**Limitaciones del análisis - interferencias**

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de fenobarbital de entre 15 µg/mL y 40 µg/mL (65-172 µmol/L).

**Suero/plasma**

Ictericia:<sup>12</sup> sin interferencias significativas hasta un índice I de 60 para la bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de la bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 1026 µmol/L o 60 mg/dL).

Hemólisis:<sup>12</sup> sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 621 µmol/L o 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):<sup>12</sup> sin interferencias significativas hasta un índice L de 600. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Triglicéridos: sin interferencia significativa hasta 1000 mg/dL (11.3 mmol/L).

Factores reumatoideos: sin interferencia significativa hasta 200 UI/mL.

Proteína total: sin interferencia significativa hasta 14 g/dL.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>13</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

**ACCIÓN REQUERIDA**

**Programación de lavado especial:** en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**, ciertas combinaciones de test requieren ciclos de lavado especial. Toda la programación de lavado especial necesaria para evitar la contaminación por arrastre está disponible a través de **cobas link**. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SCCS. Para mayor información, consulte el manual del operador del analizador correspondiente.

**Límites e intervalos****Intervalo de medición**

2.4-60 µg/mL (10.3-258.6 µmol/L)

Diluir manualmente a 1 + 1 las muestras con valores superiores al intervalo de medición con el diluyente Preciset TDM I (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra.

**Límites inferiores de medición**

*Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación*

Límite de Blanco = 1.2 µg/mL (5.2 µmol/L)

Límite de Detección = 2.4 µg/mL (10.3 µmol/L)

Límite de Cuantificación = 3.0 µg/mL (12.9 µmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error máximo del 20 %. Se ha determinado a partir de muestras con concentraciones bajas de fenobarbital.

**Valores teóricos**

El intervalo terapéutico del fenobarbital está correlacionado tanto con el control de las convulsiones como con la ausencia de efectos tóxicos. Generalmente se acepta que está entre 10 y 30 µg/mL (43.1-129 µmol/L). Las variaciones a las que están sujetos el metabolismo y la absorción del fármaco pueden provocar que las concentraciones superen los 40 µg/mL (172 µmol/L) o disminuyan por debajo de los 15 µg/mL (64.7 µmol/L). El efecto secundario más frecuente relacionado con la dosis es la sedación, a la cual generalmente se desarrolla una tolerancia. Las concentraciones séricas de fenobarbital superiores a 40 µg/mL (172 µmol/L) a menudo se asocian con nistagmo, ataxia y disartria.<sup>14,15</sup> Administrado en altas dosis, el fenobarbital puede incluso causar un aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

**Datos específicos de funcionamiento del test**

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Estos datos representan el funcionamiento del propio proceso analítico.

Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden diferir debido a la heterogeneidad del material de muestra, el envejecimiento de los componentes del analizador y la mezcla de reactivos utilizados en el analizador.

**Precisión**

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP05-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad (n = 84) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

**Suero/plasma**

Repetibilidad	Media	DE	CV
	µg/mL	µg/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	10.5	0.3	3.2
TDMC2 <sup>b)</sup>	26.1	0.7	2.8
TDMC3 <sup>c)</sup>	46.5	1.2	2.6
Suero humano 1	3.81	0.26	6.7
Suero humano 2	10.8	0.3	3.0
Suero humano 3	20.5	0.3	1.6
Suero humano 4	31.1	0.6	1.9
Suero humano 5	53.7	1.4	2.5
Precisión intermedia	Media	DE	CV
	µg/mL	µg/mL	%
TDMC1 <sup>a)</sup>	10.5	0.5	4.3
TDMC2 <sup>b)</sup>	26.1	0.8	3.1
TDMC3 <sup>c)</sup>	46.5	1.2	2.6
Suero humano 1	3.81	0.34	9.0
Suero humano 2	10.8	0.6	5.1
Suero humano 3	20.8	0.6	2.8
Suero humano 4	31.3	0.8	2.6
Suero humano 5	53.7	1.4	2.6

a) TDM Control Set nivel I

b) TDM Control Set nivel II

c) TDM Control Set nivel III

**Comparación de métodos****Suero/plasma**

Se han comparado los valores de fenobarbital en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador

Roche/Hitachi **cobas c 503** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Número de muestras (n) = 73

Passing/Bablok <sup>16</sup>	Regresión lineal
$y = 1.000x + 0.400 \mu\text{g/mL}$	$y = 0.998x + 0.487 \mu\text{g/mL}$
$T = 0.971$	$r = 0.999$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 2.60 y 58.5 µg/mL.

**Especificidad analítica**

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Compuesto	Concentración analizada (µg/mL)	Reactividad cruzada en %
Ácido acetilsalicílico	1000	ND
Amitriptilina	9	ND
Amobarbital	1000	ND
Aprobarbital	1000	ND
Barbital	1000	ND
Butabarbital	1000	0.15
Butalbital	1000	0.67
Cafeína	1000	ND
Carbamacepina	1000	ND
Carbamacepina-10,11-epóxido	140	ND
Clordiacepóxido	30	ND
Clorpromazina	50	ND
Clonacepam	1.2	ND
Acido 5,5 dialilbarbitúrico	1000	ND
Diazepam	25	ND
Etosuximida	1000	ND
Glutetimida	1000	ND
Hexobarbital	1000	ND
5-(p-Hidroxifenil)-5-fenilhidantoína	1000	ND
Imipramina	5	ND
Clorhidrato de meperidina	100	ND
Mefenitoína	1000	ND
Mefobarbital	1000	0.18
Metsuximida	400	ND
Metiprilona	1200	ND
Nitracepam	0.6	ND
Nordiacepam	100	ND
Pentobarbital sódico	1000	ND
Fensuximida	1000	ND
Fenilbutazona	2500	ND
2-Fenil-2-etilmalonamida (PEMA)	1000	ND
Fenitoína	1000	ND
p-Hidroxifenobarbital	200	ND
Primidona	120	ND
Prometazina	0.23	ND
Secobarbital	1000	0.15
Teofilina	200	ND
Tiopental sódico	1000	ND
Ácido valproico	1000	ND

Ácido acetilsalicílico	1000	ND
Amitriptilina	9	ND
Amobarbital	1000	ND
Aprobarbital	1000	ND
Barbital	1000	ND
Butabarbital	1000	0.15
Butalbital	1000	0.67
Cafeína	1000	ND
Carbamacepina	1000	ND
Carbamacepina-10,11-epóxido	140	ND
Clordiacepóxido	30	ND
Clorpromazina	50	ND
Clonacepam	1.2	ND
Acido 5,5 dialilbarbitúrico	1000	ND
Diazepam	25	ND
Etosuximida	1000	ND
Glutetimida	1000	ND
Hexobarbital	1000	ND
5-(p-Hidroxifenil)-5-fenilhidantoína	1000	ND
Imipramina	5	ND
Clorhidrato de meperidina	100	ND
Mefenitoína	1000	ND
Mefobarbital	1000	0.18
Metsuximida	400	ND
Metiprilona	1200	ND
Nitracepam	0.6	ND
Nordiacepam	100	ND
Pentobarbital sódico	1000	ND
Fensuximida	1000	ND
Fenilbutazona	2500	ND
2-Fenil-2-etilmalonamida (PEMA)	1000	ND
Fenitoína	1000	ND
p-Hidroxifenobarbital	200	ND
Primidona	120	ND
Prometazina	0.23	ND
Secobarbital	1000	0.15
Teofilina	200	ND
Tiopental sódico	1000	ND
Ácido valproico	1000	ND

ND = no detectable

Con el presente test se analizaron 18 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

Acetaminofén	Heparina
Acetilcisteína	Ibuprofeno
Ácido acetilsalicílico	Intralipid
Ampicilina sódica	Levodopa
Ácido ascórbico	Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O
Dobesilato de calcio	Metronidazol
Cefoxitina	Fenilbutazona

**Phenobarbital**

Ciclosporina                      Rifampicina  
 Doxiciclina (tetraciclina)      Teofilina

**Referencias bibliográficas**

- 1 Johannessen SI. Antiepileptic drugs: pharmacokinetic and clinical aspects. *Thera Drug Monit* 1981;3(1):17-37.
- 2 Koch-Weser J. Serum drug concentrations in clinical perspective. *Ther Drug Monit* 1981;3(1):3-16.
- 3 Buchthal F, Lennox-Buchthal MA. In: *Antiepileptic Drugs*. Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP, eds. New York, NY: Raven Press 1972;193-209.
- 4 Buchthal F, Svensmark O. Serum concentration of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1971;74:117-136.
- 5 Booker HE, Hosokawa K, Burdette RD, et al. A clinical study of serum primidone levels. *Epilepsia* 1970;11:395-402.
- 6 Lund L. Anti-convulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. *Arch Neurol* 1974;31:289-294.
- 7 Sherwin AD, Robb JP, Lechter M. Improved control of epilepsy by monitoring plasma ethosuximide. *Arch Neurol* 1973;28:178-181.
- 8 Penry JK, Smith LD, White BG. *Clinical Value and Methods*. DHEW Publication No 73-396 (NIH) USGPO, Washington, DC 1972.
- 9 Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, et al. Carbamazepine - a double blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977;27:511-519.
- 10 Pippenger CE. Effective Seizure Control Requires Drug Monitoring. Battaglia BJ, ed. *Clin Chem. New Special Section*. Washington, DC: American Association of Clinical Chemistry 1980:1s and 10s.
- 11 Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;866.
- 12 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 13 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- 14 Kutt H, Penry JK. Usefulness of blood levels of anti-epileptic drugs. *Arch Neurol* 1974;31:283-288.
- 15 Morselli PL. Antiepileptic Drugs in Drug Disposition During Development. Morselli PL, ed. New York, NY: Spectrum 1971;311-360.
- 16 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

**Símbolos**

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

	Contenido del estuche
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Distribuido en los EE.UU. por:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.

Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336



# **PROYECTO DE ROTULOS**

PROYECTO DE ROTULO

1) Catálogo N° 8058849190 – VANC3:



<p><b>VANC3</b></p> <p>For USA: <b>CONTENT</b></p> <p><b>B:</b> Vancomycin conjugate; piperazine-N,N'-bis(2-ethanesulfonic acid) (PIPES) buffer, pH 7.2</p> <p><b>C:</b> Anti-vancomycin antibody (mouse monoclonal); latex microparticle; 3-(N-morpholino) propane sulfonic acid (MOPS) buffer, pH 7.2</p> <p><b>LOT</b> 00000000</p> <p> 2000-01-31</p>	<p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p style="text-align: center;"><b>VANC3</b></p> <p>ONLINE TDM Vancomycin Gen.3 <b>cobas c systems</b></p> <p><b>REF</b> 08058849 190 System-ID 21 2100 1</p> <p><b>CONTENT</b>  200</p> <p> 2-8 °C <b>IVD</b> <b>CE</b></p> <p> 08058849190 <a href="http://e-labdoc.roche.com">http://e-labdoc.roche.com</a></p> <p>ONLINE TDM, COBAS C and COBAS are trademarks of Roche.</p> <p></p>	<p style="text-align: right;"><b>C</b></p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">0443200201(3)</p> <p>Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Str. 116 D-68305 Mannheim</p> <p>Distribution in USA by: Roche Diagnostics, Indianapolis, IN Made in Germany <sup>01</sup></p> <p></p>
---	---	--

**VANC3**    **REF** 08058849 190    For USA: Rx only

 08058849190 ≥ V1    **CE**  
<http://e-labdoc.roche.com>



 For USA: Store upright

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

 EU: +800 5505 6606  
 USA: +1 1800 4282336

 2000-01-31

**GTIN** 07613336121627



01

2) **Catálogo N° 8445605190 – VANC3:**



**VANC3**    **B**    **VANC3**    **C**

For USA: **CONTENT**

**B:** Vancomycin conjugate; piperazine-N,N'-bis(2-ethanesulfonic acid) (PIPES) buffer, pH 7.2

**C:** Anti-vancomycin antibody (mouse monoclonal); latex microparticle; 3-(N-morpholino) propano sulfonic acid (MOPS) buffer, pH 7.2

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

**ONLINE TDM Vancomycin Gen.3**  
**cobas c systems**  
**REF** 08445605 190  
 System-ID 21 2100 2

**CONTENT** 100

 2-8 °C    **IVD** **CE**

 08445605190  
<http://e-labdoc.roche.com>

ONLINE TDM, COBAS C and COBAS are trademarks of Roche.



 Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Str. 116  
 D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN  
 Made in Germany

**cobas**<sup>®</sup> 01

0443202001(3)

**VANC3**    **REF** 08445605 190    For USA: Fx only

 08445605190 ≥ V1    **CE**  
<http://e-labdoc.roche.com>



 For USA: Store upright

**LOT** 00000000  
 2000-01-31  
 2000-01-31  
**GTIN** 07613336157800

 EU: +800 5505 6606  
 USA: +1 1800 4282336



01

3) Catálogo N° 8057613190 – DIG:



**DIG**    **DIG**    **C**

For USA: **CONTENT**  
**B:** Anti-digoxin monoclonal antibody (mouse) and human-sourced material in buffer  
**C:** Conjugated digoxin derivative microparticles; human-sourced material

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

**ONLINE TDM Digoxin**  
**cobas c systems**  
**REF** 08057613 190  
 System-ID 20 5400 1  
**CONTENT**  500  
 2-8 °C    **IVD** **CE** 

 08057613190  
<http://e-labdoc.roche.com>  
 ONLINE TDM, COBAS and COBAS C are trademarks of Roche.



 Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Str. 116  
 D-68305 Mannheim  
 Distribution in USA by:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN  
 Made in Germany

**cobas**®

0443202001(3)  
01

**DIG**      **REF 08057613 190**      For USA: Rx only

 08057613190 ≥ V1      **CE**  
<http://e-labdoc.roche.com>



 For USA: Store upright

**LOT** 00000000  
 2000-01-31  
 2000-01-31

 EU: +800 5505 6606  
 USA: +1 1800 4282336

**GTIN** 07613336121214



01

4) Catálogo N° 8058814190 – VALP2:



**VALP2**      **B**      **VALP2**      **C**

For USA: **CONTENT**

**B:** Anti-valproic acid anti-body (mouse monoclonal), G6P, NAD and bovine serum albumin in buffer  
**C:** Valproic acid labeled with bacterial G6PDH and bovine serum albumin in buffer

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

**ONLINE TDM Valproic Acid**  
**cobas c systems**  
**REF 08058814 190**  
 System-ID 21 2000 1  
**CONTENT** 500  
 2-8 °C      **IVD CE**

 08058814190  
<http://e-labdoc.roche.com>

ONLINE TDM, COBAS and COBAS C are trademarks of Roche.



 H317

 Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Str. 116  
 D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN  
 Made in Germany

**cobas**  
 08781411001(01)  
 01

**VALP2**    **REF** 08058814 190    For USA: Rx only

08058814190 ≥ V1    **CE**  
<http://e-labdoc.roche.com>



↑↑ For USA: Store upright

**LOT** 00000000  
 2000-01-31  
 2000-01-31

**GTIN** 07613336121610

EU: +800 5505 6606  
 USA: +1 800 4282336



01

5) Catálogo N° 8445575190 – VALP2:



**VALP2** B C

**VALP2**

For USA: **CONTENT**  
 B: Anti-valproic acid antibody (mouse monoclonal), G6P, NAD and bovine serum albumin in buffer  
 C: Valproic acid labeled with bacterial G6PDH and bovine serum albumin in buffer

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

ONLINE TDM Valproic Acid  
 cobas c systems  
**REF** 08445575 190  
 System-ID 21 2000 2  
**CONTENT** 200  
 2-8 °C **IVD** **CE**  
 08445575190  
<http://e-labdoc.roche.com>  
 ONLINE TDM, COBAS and COBAS C are trademarks of Roche.

**Roche**

**!**

H317

Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Str. 116  
 D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN  
 Made in Germany

**cobas**

00781411001(01)

**VALP2** **REF** 08445575 190 For USA: Rx only

08445575190 ≥ V1 **CE**  
<http://e-labdoc.roche.com>



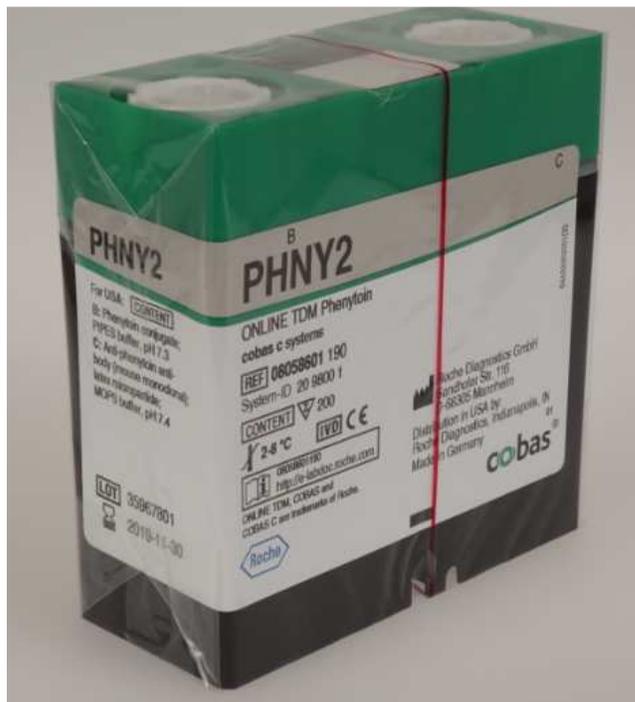
↑↑ For USA: Store upright

**LOT** 00000000  
 2000-01-31  
 2000-01-31  
**GTIN** 07613336157794

**Roche**

01

6) **Catálogo N° 8058601190 – PHNY2:**



B C

# PHNY2

For USA: **CONTENT**  
 B: Phenytoin conjugate;  
 PIPES buffer, pH 7.3  
 C: Anti-phenytoin anti-  
 body (mouse monoclonal);  
 latex microparticle;  
 MOPS buffer, pH 7.4

ONLINE TDM Phenytoin  
 cobas c systems  
**REF** 08058601 190  
 System-ID 20 9800 1  
**CONTENT** 200  
 2-8 °C IVD CE  
 08058601190  
<http://e-labdoc.roche.com>  
 ONLINE TDM, COBAS and  
 COBAS C are trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Str. 116  
 D-68305 Mannheim  
 Distribution in USA by:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN  
 Made in Germany

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

04-4320201(3)




**PHNY2** **REF** 08058601 190 For USA: Rx only

08058601190 ≥ V1 CE  
<http://e-labdoc.roche.com>



For USA: Store upright

EU: +800 5505 6606  
 USA: +1 1800 4282336

**LOT** 00000000  
 2000-01-31  
**GTIN** 07613336121474



01

7) Catálogo N° 8445567190 – PHNY2:



**PHNY2** B C

**PHNY2**

For USA: **CONTENT**  
 B: Phenytoin conjugate;  
 PIPES buffer, pH 7.3  
 C: Anti-phenytoin anti-  
 body (mouse monoclonal);  
 latex microparticle;  
 MOPS buffer, pH 7.4

ONLINE TDM Phenytoin  
**cobas c systems**

**REF 08445567 190**  
 System-ID 20 9800 2

**CONTENT** ▽ 100  
 2-8 °C **IVD CE**

08445567190  
<http://e-labdoc.roche.com>

ONLINE TDM, COBAS and  
 COBAS C are trademarks of Roche.

Roche

Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Str. 116  
 D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN  
 Made in Germany

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

**044320001(3)**

**cobas**<sup>®</sup>

**PHNY2** **REF 08445567 190** For USA: Rx only

**08445567190 ≥ V1** **CE**  
<http://e-labdoc.roche.com>



↑↑ For USA: Store upright

**LOT** 00000000  
 2000-01-31  
 2000-01-31

**GTIN** 07613336157787

EU: +800 5505 6606  
 USA: +1 1800 4282336

Roche

01

8) **Catálogo N° 8058636190 – SALI:**



**SALI** B C

**SALI**

For USA: **CONTENT**  
 B: NADH 0.3 mmol/L  
 C: Salicylate hydroxylase (microbial) ≥ 7000 U/L

Salicylate  
 cobas c systems  
**REF 08058636 190**  
 System-ID 21 0500 1  
**CONTENT** 500  
 2-8 °C **IVD CE**

08058636190  
<http://e-labdoc.roche.com>

COBAS and COBAS c are trademarks of Roche.

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

Roche

Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Str. 116  
 D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN  
 Made in Germany

01

0443202001(3)

**SALI** **REF 08058636 190** For USA: Rx only

08058636190 ≥ V1 **CE**  
<http://e-labdoc.roche.com>

For USA: Store upright

**LOT** 00000000  
 2000-01-31  
 2000-01-31  
**GTIN** 07613336121504

EU: +800 5505 6606  
 USA: +1 800 4282336

Roche

01

9) **Catálogo N° 8056684190 – ACET2:**



**ACET2** B C

**ACET2**

For USA: **CONTENT**  
 B: Anti-acetaminophen antibody (sheep, polyclonal); G6P; NAD;  
 bovine serum albumin  
 C: Acetaminophen labeled with bacterial G6PDH; TRIS buffer; bovine serum albumin

**ONLINE TDM Acetaminophen Gen.2**  
**cobas c** systems  
**REF 08056684 190**  
 System-ID 20 0400 1  
**CONTENT** 500  
 2-8 °C **IVD CE**

**Roche**

**Roche Diagnostics GmbH**  
 Sandhofer Str. 116  
 D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN  
 Made in Germany

**cobas**

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

**H317**

00761411001 (01)

**ACET2** **REF 08056684 190** For USA: Rx only

**08056684190 ≥ V1 CE**  
<http://e-labdoc.roche.com>

**Roche**

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

**GTIN** 07613336120934

**EU: +800 5505 6606**  
**USA: +1 1800 4282336**

**Roche**

01

10) **Catálogo N° 8057435190 – CARB4:**



<b>CARB4</b>		<b>B</b>	<b>C</b>
<b>CARB4</b>		<b>CARB4</b>	
<p>For USA: <b>CONTENT</b></p> <p><b>B:</b> Anti-carbamazepine antibody (sheep monoclonal); MES buffer, pH 6.4</p> <p><b>C:</b> Carbamazepine biotinylated hapten; streptavidin coated latex microparticles 0.1 %; HEPES buffer, pH 7.4</p>	<p>ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4</p> <p><b>cobas c systems</b></p> <p><b>REF 08057435 190</b></p> <p>System-ID 20 3500 1</p> <p><b>CONTENT</b> 100</p> <p><b>2-8 °C</b> <b>IVD</b> <b>CE</b></p> <p><a href="http://e-labdoc.roche.com">http://e-labdoc.roche.com</a></p> <p>COBAS, COBAS C and ONLINE TDM are trademarks of Roche.</p>	<p>Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Str. 116 D-68305 Mannheim</p> <p>Distribution in USA by: Roche Diagnostics, Indianapolis, IN</p> <p>Made in Germany</p>	
<p><b>LOT</b> 00000000</p> <p>2000-01-31</p>	<p><b>Roche</b></p>	<p><b>cobas</b></p>	

<b>CARB4</b>	<b>REF 08057435 190</b>	For USA: Fix only
<p><b>08057435190 ≥ V1</b> <b>CE</b></p> <p><a href="http://e-labdoc.roche.com">http://e-labdoc.roche.com</a></p>		
<p>↑↑ For USA: Store upright</p>	<p><b>LOT</b> 00000000</p> <p>2000-01-31</p>	<p><b>GTIN</b> 07613336121108</p>
<p>EU: +800 5505 6606</p> <p>USA: +1 1800 4282336</p>	<p><b>Roche</b></p>	

11) **Catálogo N° 8058580190 – PHNO2:**



<p><b>PHNO2</b></p> <p>For USA: <b>CONTENT</b>  <b>B:</b> Phenobarbital conjugate;          PIPES buffer, pH 7.85  <b>C:</b> Anti-phenobarbital anti-          body (mouse monoclonal);          latex microparticle;          MOPS buffer, pH 7.4</p> <p><b>IVD</b> For in vitro diagnostic use  <b>LOT</b> 00000000          2000-01-31</p>	<p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p><b>PHNO2</b></p> <p>ONLINE TDM Phenobarbital  <b>cobas c systems</b>  <b>REF 08058580 190</b>          System-ID 20 9700 1  <b>CONTENT</b> ▽ 200          2-8 °C <b>IVD CE</b>          08058580190  <a href="http://e-labdoc.roche.com">http://e-labdoc.roche.com</a>          ONLINE TDM, COBAS and          COBAS C are trademarks of Roche.</p> <p style="text-align: center;"><b>Roche</b></p>	<p style="text-align: right;"><b>C</b></p> <p style="text-align: right; font-size: small;">0443202001(3)</p> <p>Roche Diagnostics GmbH          Sandhofer Str. 116          D-68305 Mannheim</p> <p>Distribution in USA by:          Roche Diagnostics, Indianapolis, IN          Made in Germany</p> <p style="text-align: right;"><b>cobas</b><sup>®</sup> 01</p>
---	--	---

<p><b>PHNO2</b> <b>REF 08058580 190</b></p> <p><b>08058580190 ≥ V1</b> <b>CE</b>  <a href="http://e-labdoc.roche.com">http://e-labdoc.roche.com</a></p> <p>↑↑ For USA: Store upright</p> <p>EU: +800 5505 6606          USA: +1 1800 4282336</p> <p style="text-align: center;"><b>Roche</b></p>	<p>For USA: Rx only</p>  <p><b>LOT</b> 00000000          2000-01-31          2000-01-31  <b>GTIN</b> 07613336121467</p>	<p style="text-align: right;">01</p>
--	--	--------------------------------------

1-11) Sobre-rótulo local

DT.: Farm. R. Mele Mazza.  
Productos Roche S.A.Q. e I.  
(División Diagnóstica).  
Otto Krause 4211 (CP1667)  
Bs As, Arg  
PM740650

Uso profesional exclusivo



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** Rótulos e Ifus EX-2020-39894014- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.02.22 16:31:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.22 16:31:55 -03:00