



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-54233152-APN-DGA#ANMAT

VISTO el expediente N° EX-2020-54233152-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma **Abbott Laboratories Argentina S.A.** solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos Médicos para diagnóstico de uso “in vitro” denominados: **1) Alinity i Sirolimus Reagent Kit; 2) Alinity i Sirolimus Calibrators; 3) Alinity 1 Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent; 4) Alinity i Tacrolimus Reagent Kit; 5) Alinity i Tacrolimus Calibrators; 6) Alinity I Tacrolimus**

Whole Blood Precipitation Reagent.

Que en el mencionado expediente consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico de Uso In Vitro que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

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 1º.- 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) de los productos médicos para diagnóstico de uso in vitro denominados: **1) Alinity i Sirolimus Reagent Kit; 2) Alinity i Sirolimus Calibrators; 3) Alinity 1 Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent; 4) Alinity i Tacrolimus Reagent Kit; 5) Alinity i Tacrolimus Calibrators; 6) Alinity I Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent.**, con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente, de acuerdo con lo solicitado por la firma **Abbott Laboratories Argentina S.A.**

ARTICULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2020-54231437-APN-DGA#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM N° **39-762**”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

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

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbese 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 uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.-

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

LABORATORIO: Abbott Laboratories Argentina S.A.

NOMBRE COMERCIAL: 1) Alinity i Sirolimus Reagent Kit; 2) Alinity i Sirolimus Calibrators; 3) Alinity 1 Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent; 4) Alinity i Tacrolimus Reagent Kit; 5) Alinity i Tacrolimus Calibrators; 6) Alinity I Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent.

INDICACIÓN DE USO: 1) Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de sirolimus en sangre humana en el analizador Alinity i; 2) Se utilizan para la

calibración del analizador Alinity i en la determinación cuantitativa de sirolimus en sangre humana; 3) Se utiliza para la extracción de sirolimus de las muestras (especímenes de sangre humana, controles y calibradores Alinity i Sirolimus) que se analizan en el analizador Alinity i; 4) Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de tacrolimus en sangre humana en el analizador Alinity i; 5) Se utilizan para la calibración del analizador Alinity i en la determinación cuantitativa de tacrolimus en sangre humana; 6) Se utiliza para la extracción de tacrolimus de las muestras (especímenes de sangre humana, controles y calibradores Alinity i Tacrolimus) que se analizan en el analizador Alinity i.

FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) Envases por 200 Determinaciones, conteniendo: Micropartículas (2 viales 8,0 ml); Conjugado (2 viales x 8,0 ml) y Diluyente (1 vial x 10,0 ml); 2) Envases conteniendo: Calibrador A (1 frasco x 9,0 ml), Calibradores B – F (5 frascos x 4,5 ml); 3) Envases conteniendo 1 vial x 30 ml; 4) Envases por 200 Determinaciones conteniendo: Micropartículas (2 viales x 6,6 ml), Conjugado (2 viales x 7,8 ml) y Diluyente (2 viales x 9,4 ml); 5) Envases conteniendo: Calibrador A (1 frasco x 9,0 ml), Calibradores B – F (5 frascos x 4,5m); 6) Envases conteniendo: 1 vial x 20,4 ml.

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 1), 2), 4) y 5) 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C; 3) y 6) 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado a 15-30°C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Fujirebio Diagnostics, Inc. 201 Great Valley Parkway Malvern, PA 19355, (EE.UU) o Fujirebio Diagnostics, Inc. 940 Crossroads Blvd. Seguin, TX 78155 (EE.UU) para Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Rd Abbott Park, Illinois, 60064, (EE.UU).

EX-2020-54233152-APN-DGA#ANMAT

JCMir.

AM

D. RÓTULOS



M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos



Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

ROTULOS

Sirolimus Reagent Kit

Sirolimus		Alinity i		Sirolimus Reagent Kit			
 Lot 12345M100 Exp. 2099-12-31	REF 09P4120 www.abbottdiagnostics.com/IFU Exp. 2099-12-31 LOT 12345M100	2 x 100 R01 710-275_R01	 MICROPARTICLES 2 x 8.0 mL CONJUGATE 2 x 8.0 mL ASSAY DILUENT 2 x 10.0 mL	 CONTAINS: AZIDE		EC REP Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germany +49-6122-680 PRODUCED FOR ABBOTT BY Fujirebio Diagnostics, Inc. 201 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355, USA PRODUCT OF USA	
(01) 00380740150990 (17) 991231 (10) 12345M100 (240) 09P4120							

Alinity i **Sirolimus**

MICROPARTICLES 8.0 mL 710-200_R01 CONTAINS: AZIDE	CONJUGATE 8.0 mL 710-205_R01	ASSAY DILUENT 10.0 mL 710-210_R01	09P41 IVD
 Abbott Laboratories Abbott Park, IL 60064 USA 	 Exp. LOT		

M. Solana Heredia
 Bioquímica
 Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnósticos

Sirolimus Calibrators

Alinity i Sirolimus Calibrators

		CONC	
		ng/mL (µg/L)	nmol/L
CAL A	1 x 9.0 mL	0	0.00
CAL B	1 x 4.5 mL	3	3.28
CAL C	1 x 4.5 mL	6	6.56
CAL D	1 x 4.5 mL	12	13.13
CAL E	1 x 4.5 mL	20	21.88
CAL F	1 x 4.5 mL	30	32.82

CONTAINS: AZIDE

Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60054 USA

EC REP Abbott GmbH & Co. KG
Helm-Platz-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-980

PRODUCED FOR ABBOTT BY
Fujitec Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

PRODUCT OF USA

Sirolimus Cals

Sirolimus Cals

www.abbottdiagnostics.com/IFU

REF 09P4101

Exp. 2099-12-31

LOT 12345M100

R00

710-295_R01

<p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">ABBOTT</p>	<p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">ABBOTT</p>	<p style="font-weight: bold; font-size: 1.2em;">09P41B</p> <p style="font-size: small;">4.5 mL 3 ng/mL</p> <p style="font-size: x-small;">710-235_R01</p>
<p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">ABBOTT</p>	<p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">ABBOTT</p>	<p style="font-weight: bold; font-size: 1.2em;">09P41D</p> <p style="font-size: small;">4.5 mL 12 ng/mL</p> <p style="font-size: x-small;">710-245_R01</p>
<p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">ABBOTT</p>	<p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;">ABBOTT</p>	<p style="font-weight: bold; font-size: 1.2em;">09P41F</p> <p style="font-size: small;">4.5 mL 30 ng/mL</p> <p style="font-size: x-small;">710-255_R01</p>

M. Solana Heredia
 Bioquímica
 Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnósticos

Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent

Sirolimus

Alinity i Sirolimus
Whole Blood Precipitation Reagent



WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT 1 x 30 mL



 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

EC REP Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580

IVD



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
940 Crossroads Blvd.
Seguin, TX 78155
USA

PRODUCT OF USA

REF 09P4140 **Sirolimus**

 www.abbottdiagnostics.com/IFU

R00

 Exp.

2099-12-31

LOT

12345M100



093389.00 Rev 000

M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

 Alinity i Sirolimus

IVD

09P41X

WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT

30 mL



LOT

 Exp.

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

093390.00 Rev 000

M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

SOBRERRÓTULO

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A

ING. BUTTY 240, PISO 12, C1001AFB

CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

DIRECTOR TÉCNICO: Farm. Mónica E. Yoshida M.N. N° 11.282

“VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANALISIS CLINICOS”

AUTORIZADO POR A.N.M.A.T PM 39 - 762



M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos



Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

RÓTULOS

Tacrolimus Reagent Kit

Tacrolimus		Alinity i		Tacrolimus Reagent Kit			
 LOT 12345M100 Exp. 2099-12-31	REF 09P4220 www.abbottdiagnostics.com/IFU Exp. 2099-12-31 LOT 12345M100	 2 x 100 R01 711-275_R01	 MICROPARTICLES 2 x 6.6 mL CONJUGATE 2 x 7.8 mL ASSAY DILUENT 2 x 9.4 mL CONTAINS: AZIDE <small>Abbott Laboratories Diagnostics Division Abbott Park, IL 60064 USA</small> PRODUCED FOR ABBOTT BY <small>Fujirebio Diagnostics, Inc. 201 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355, USA</small>	 <small>Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Platz 2 62256 Wiesbaden Germany +49-6122-590</small> PRODUCT OF USA			

Tacrolimus

MICROPARTICLES 6.6 mL 711-200_R01 CONTAINS: AZIDE	CONJUGATE 7.8 mL 711-205_R01	ASSAY DILUENT 9.4 mL 711-210_R01 09P42 IVD
--	---	---

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

SN

Exp.

LOT

M. Solana Heredia
 Bioquímica
 Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnósticos

Tacrolimus Calibrators

Alinity i Tacrolimus Calibrators Abbott

		CONC	
		ng/mL (µg/L)	nmol/L
CAL A	1 x 9.0 mL	0	0.0
CAL B	1 x 4.5 mL	3	3.7
CAL C	1 x 4.5 mL	6	7.5
CAL D	1 x 4.5 mL	12	14.9
CAL E	1 x 4.5 mL	20	24.9
CAL F	1 x 4.5 mL	30	37.3

CONTAINS: AZIDE



Abbott Laboratories
 Diagnostics Division
 Abbott Park, IL 60064 USA

Abbott GmbH & Co. KG
 Max-Planck-Ring 2
 68205 Wiesbaden
 Germany
 +49-6122-580

EC REP **IVD** **CE**

PRODUCED FOR ABBOTT BY
 Fujirepo Diagnostics, Inc.
 201 Great Valley Parkway
 Malvern, Pennsylvania 19355, USA

PRODUCT OF USA

Tacrolimus
 Cals

Tacrolimus Cals

i
www.abbottdiagnostics.com/IFU

REF 09P4201

Exp. 2099-12-31

LOT 12345M100

R00



711-285_R01

IVD **Alinity i Tacrolimus**
CAL A

9.0 mL
 0 ng/mL

CONTAINS: AZIDE

Exp. **CN**

ABBOTT

IVD **Alinity i Tacrolimus**
CAL B

4.5 mL
 3 ng/mL

CONTAINS: AZIDE

Exp. **CN**

ABBOTT

09P42B
 4.5 mL
 3 ng/mL
 711-235_R01

IVD **Alinity i Tacrolimus**
CAL C

4.5 mL
 6 ng/mL

CONTAINS: AZIDE

Exp. **CN**

ABBOTT

IVD **Alinity i Tacrolimus**
CAL D

4.5 mL
 12 ng/mL

CONTAINS: AZIDE

Exp. **CN**

ABBOTT

09P42D
 4.5 mL
 12 ng/mL
 711-245_R01

IVD **Alinity i Tacrolimus**
CAL E

4.5 mL
 20 ng/mL

CONTAINS: AZIDE

Exp. **CN**

ABBOTT

IVD **Alinity i Tacrolimus**
CAL F

4.5 mL
 30 ng/mL

CONTAINS: AZIDE

Exp. **CN**

ABBOTT

09P42F
 4.5 mL
 30 ng/mL
 711-255_R01

M. Solana Heredia
 Bioquímica
 Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnósticos

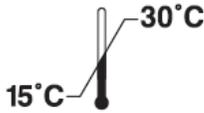
Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent

Tacrolimus

Alinity i Tacrolimus
Whole Blood Precipitation Reagent



WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT 1 x 20.4 mL



CONTAINS: METHANOL



 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

EC REP Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY
Fujirebio Diagnostics, Inc.
940 Crossroads Blvd.
Seguin, TX 78155
USA

PRODUCT OF USA

REF 09P4240 **Tacrolimus**

 www.abbottdiagnostics.com/IFU

R00

093386.00 Rev 000



LOT 12345M100

2099-12-31



M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

 Alinity i Tacrolimus

IVD

09P42X

WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT

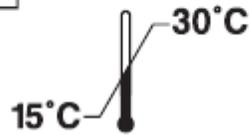
20.4 mL



CONTAINS: METHANOL



Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA



093387.00 Rev 000

LOT



M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos



Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

SOBRERRÓTULO

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A

ING. BUTTY 240, PISO 12, C1001AFB

CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

DIRECTOR TÉCNICO: Farm. Mónica E. Yoshida M.N. N° 11.282

“VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANALISIS CLINICOS”

AUTORIZADO POR A.N.M.A.T PM 39 -762



M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos



Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

MANUALES DE INSTRUCCIONES

Alinity i Sirolimus



M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos



Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos



Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en agosto de 2019.

REF 09P4120

Siga cuidadosamente estas instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

NOMBRE

Alinity i Sirolimus Reagent Kit (equipo de reactivos)

FINALIDAD DE USO

El ensayo Alinity i Sirolimus es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de sirolimus en sangre humana en el analizador Alinity i. El ensayo Alinity i Sirolimus se utiliza como ayuda en la monitorización de pacientes con trasplante renal sometidos a tratamientos con sirolimus.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Sirolimus (Rapamune, rapamicina, Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville, PA) es un fármaco inmunosupresor para el tratamiento inmunosupresor del trasplante renal. La seguridad y la eficacia de sirolimus como ayuda en la prevención del rechazo del injerto se demostraron inicialmente en dos estudios multicéntricos (estudios 301 y 302)¹ llevados a cabo con pacientes en período de postrasplante renal que recibían dosis normales de ciclosporina y corticoesteroides. Los datos obtenidos demostraron un buen efecto profiláctico del sirolimus en el tratamiento contra el rechazo agudo en combinación con la ciclosporina y los corticoesteroides. Seguidamente se valoró la seguridad y la eficacia del sirolimus como tratamiento de mantenimiento una vez retirada la ciclosporina. Los resultados clínicos que se obtuvieron con los pacientes de este estudio, a los que se le retiró la ciclosporina y se les siguió tratando con sirolimus y corticoesteroides, fueron mejores que los que se obtuvieron con pacientes sometidos al tratamiento inmunosupresor con los tres fármacos.² Teniendo en cuenta los efectos potencialmente tóxicos asociados con concentraciones de sirolimus en el mínimo elevadas, se recomienda la monitorización de las concentraciones del fármaco sirolimus en el tratamiento inmunosupresor.¹ El sirolimus es una lactona macrocíclica producida por fermentación por el *Streptomyces hygroscopicus*, descubierto por primera vez en el suelo de Rapa Nui (Isla de Pascua).³ El sirolimus presenta sinergia con los inhibidores de la calcineurina (por ej., la ciclosporina), aunque su mecanismo de acción es diferente. El sirolimus se une a la proteína ligante inmunofilina FK 12, y el complejo resultante se une a la proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*, diana de la rapamicina en mamíferos), proteína específica que regula el ciclo celular e inhibe su activación. Esta inhibición de la proteína mTOR suprime la proliferación de linfocitos T inducida por citoquinas, inhibiendo la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular.⁴ Estudios farmacocinéticos indican que el sirolimus se concentra principalmente en los eritrocitos y que la sangre es el espécimen adecuado para determinar el sirolimus.⁵

Se calculó que la biodisponibilidad del sirolimus es de aproximadamente un 14 % tras la administración de sirolimus en solución oral y que la biodisponibilidad media del sirolimus tras la administración del comprimido es un 27 % más alta que con la solución oral.⁶ Los estudios en los que se elevaron las dosis (intervalo de 0.5 - 6.5 mg/m²/12 horas) mostraron un máximo de concentración en sangre de 10 - 210 ng/mL y un tiempo medio para alcanzar el máximo de concentración de 1.4 ± 1.2 (intervalo de 0.7 - 3) horas.⁷ Se encontró una buena correlación ($r^2 = 0.85$) entre la concentración

en el mínimo y el área bajo la curva (AUC); por tanto, la medición de la concentración en el mínimo ofrece un índice útil con respecto a la exposición total al fármaco durante el intervalo de administración.⁷ Entre 30 receptores de aloinjertos renales estables con un tratamiento de 14 días de sirolimus en combinación con ciclosporina y corticoesteroides, hubo una diferencia de 4.5 veces en la depuración aparente del fármaco de 208 ± 95 mL/h/kg, y una semivida terminal de 62 ± 16 horas.⁷ Debido a la larga semivida, se debe hacer un seguimiento de los mínimos de concentración al menos durante 5 a 7 días tras modificarse la dosis. En pacientes adultos con trasplante renal se recomienda una dosis al día. Se puede utilizar una dosis de carga (3 veces la dosis de mantenimiento) para alcanzar rápidamente el estado estacionario de las concentraciones en sangre.¹ Las variaciones en la depuración aparente del fármaco y la biodisponibilidad oral influyen en los mínimos de concentración que pueden diferir ampliamente entre pacientes que reciben la misma dosis.

El sirolimus es un sustrato tanto para el citocromo P450 IIIA4 (isoenzima CYP3A4) como para la glucoproteína p-transportadora y se metaboliza ampliamente por O-desmetilación o hidroxilación.⁴ Por lo tanto, los fármacos conocidos como inductores o inhibidores de esas dos vías metabólicas son capaces de disminuir o aumentar de forma notable, respectivamente, las concentraciones de sirolimus en sangre. Se cree que la actividad inmunosupresora de los metabolitos del sirolimus no supera el 10 % con respecto al fármaco original.⁵ Un estudio preliminar realizado mediante HPLC/MS/MS sugiere que el perfil estacionario de los metabolitos del sirolimus es similar en distintos pacientes. En un pequeño número de pacientes analizados (n=2), el perfil también mostró ser reproducible con el paso del tiempo.⁸ La reproducibilidad en los perfiles de los metabolitos contribuye a conseguir una buena correlación entre los métodos específicos para el fármaco original y los métodos que detectan tanto el fármaco original como sus metabolitos.^{9, 10}

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

Este ensayo es un inmunoanálisis de acción retardada de un paso para la determinación cuantitativa de sirolimus en sangre humana que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

Antes de iniciar la secuencia automatizada en el sistema Alinity i, se efectúa un paso de pretratamiento manual para realizar una extracción de la muestra de sangre con un reactivo de precipitación y se calienta y centrifuga. El sobrenadante se decanta en un tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores, que se coloca en el analizador Alinity i.

Se combinan y se incuban la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de antisirolium y el diluyente del ensayo. El sirolimus presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de antisirolium. Se añade el conjugado de sirolimus marcado con acridinio para crear una mezcla de reacción. El conjugado de sirolimus marcado con acridinio compete por los sitios de unión disponibles en las micropartículas paramagnéticas recubiertas de antisirolium. Se incuba la mezcla de reacción. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación inversamente proporcional entre la cantidad de sirolimus en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico.

M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada

1
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
Bioquímico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Si desea información adicional sobre el sistema y la tecnología del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 3.

REACTIVOS

Contenido del equipo

Alinity i Sirolimus Reagent Kit 09P41

Los volúmenes (mL) enumerados en la tabla siguiente indican el volumen por cartucho.

REF	09P4120
Análisis por cartucho	100
Número de cartuchos por equipo	2
Análisis por equipo	200
MICROPARTICLES	8.0 mL
CONJUGATE	8.0 mL
ASSAY DILUENT	10.0 mL
MICROPARTICLES	Micropartículas recubiertas de anticuerpo (monoclonal, de ratón) anti-sirolimus en tampón MES con estabilizante proteínico (bovino). Concentración mínima: 0.09 % de partículas sólidas. Conservantes: azida sódica y ProClin 950.
CONJUGATE	Conjugado de sirolimus marcado con acridinilo en tampón citrato. Concentración mínima: 3.9 ng/mL. Conservante: ProClin 300.
ASSAY DILUENT	Solución salina. Conservante: ProClin 300.

Advertencias y precauciones

- **IVD**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- **Rx ONLY**

Precauciones de seguridad

PRECAUCIÓN: este producto requiere el manejo de especímenes humanos. Se recomienda considerar todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y manejarlos siguiendo las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.¹¹⁻¹⁴

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:	
MICROPARTICLES	
ADVERTENCIA	Contiene metilisotiazolonas y azida sódica.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
H316*	Provoca una leve irritación cutánea.
EUH032	En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
Prevención	
P261	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P272	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
Respuesta	
P302+P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con abundante agua.
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 conforme a las normativas locales.

* No es aplicable si se ha implantado el Reglamento CE n° 1272/2008 (CLP) o la comunicación de peligros OSHA 29 CFR 1910.1200 (HCS) 2012.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:	
CONJUGATE / ASSAY DILUENT	
ADVERTENCIA	Contiene metilisotiazolonas.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
Prevención	
P261	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P272	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
Respuesta	
P302+P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con abundante agua.
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 conforme a las normativas locales.

Para ver la información más actual sobre los peligros, consulte la hoja de datos de seguridad del producto.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea información detallada sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 8.

Manejo de los reactivos

- Una vez recibido, invierta delicadamente el equipo de reactivos que no se haya abierto girándolo 180 grados, 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia arriba y a continuación 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia abajo. Esto garantiza que el líquido cubra todas las paredes de los frascos en los cartuchos. Durante el transporte de los reactivos, las micropartículas se pueden asentar en el septo del reactivo.
 - Marque la casilla en el equipo de reactivos para indicar a los demás usuarios que se han realizado las inversiones.
- Después del mezclado, coloque los cartuchos de reactivos en posición vertical durante 8 horas antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Si un cartucho de reactivo se cae, colóquelo en posición vertical durante 1 hora antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Se puede formar espuma o burbujas en los reactivos. Las burbujas pueden interferir en la detección correcta del nivel de reactivo en el cartucho y provocar una aspiración insuficiente del reactivo que, a su vez, podría alterar los resultados.

Si desea información detallada sobre las precauciones de manejo de los reactivos durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 7.

Almacenamiento de los reactivos

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
Sin abrir	2 a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almacénelos en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical, invierta delicadamente el cartucho 10 veces y colóquelo en posición vertical durante 8 horas antes del uso.
En el sistema	Temperatura del sistema	30 días	
Abierto	2 a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almacénelos en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical durante el almacenamiento, deseche el cartucho. No reutilice los tapones de los reactivos originales ni los tapones de sustitución, debido al riesgo de contaminación y a la posibilidad de afectar al funcionamiento de los reactivos.

Los reactivos se pueden almacenar dentro o fuera del sistema. Si se retiran del sistema, almacene los reactivos con tapones de sustitución nuevos en posición vertical de 2 a 8 °C. Si almacena los reactivos fuera del sistema, se recomienda que los guarde en sus bandejas o cajas originales para asegurarse de que permanecen en posición vertical.

Si desea información sobre cómo descargar los reactivos, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Indicaciones de descomposición de los reactivos

Si el valor de un control se encuentra fuera del intervalo especificado o se produce un error en la calibración, puede ser indicio de descomposición de los reactivos. Los resultados del ensayo no son válidos y el análisis de las muestras se debe repetir. Puede ser necesario calibrar de nuevo.

Si desea información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.

■ FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

Antes de realizar el ensayo, se debe instalar el fichero del ensayo Alinity i Sirolimus en el analizador Alinity i.

Antes de realizar el ensayo, se debe instalar la versión 2.6.0 o superiores del software de Alinity ci-series.

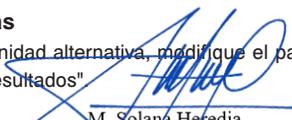
Si desea información detallada sobre la instalación del fichero del ensayo y sobre la visualización y la modificación de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 2.

Si desea información sobre la impresión de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Si desea una descripción detallada de los procedimientos del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

Unidades alternativas

Para seleccionar una unidad alternativa, modifique el parámetro del ensayo "Unidades de resultados"


M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Fórmula de conversión:

(Concentración en unidades predeterminadas) X (Factor de conversión) = (Concentración en unidades alternativas)

Unidades predeterminadas	Factor de conversión	Unidades alternativas
ng/mL	1.0939	nmol/L
	1.0	µg/L

■ RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LOS ESPECÍMENES PARA EL ANÁLISIS

Tipos de especímenes

Los tipos de especímenes indicados a continuación se validaron para su uso con este ensayo.

Para este ensayo no han sido validados otros tipos de especímenes ni otros tipos de tubos de recogida.

Tipo de espécimen	Tubo de recogida
Sangre	EDTA

- No utilice especímenes de cadáveres ni otros líquidos corporales distintos de la sangre.
- Se recomienda etiquetar los especímenes tanto con la hora de la recogida como con la hora de la última administración del fármaco.
- El instrumento no puede comprobar el tipo de espécimen utilizado. Por lo tanto, el usuario tiene la responsabilidad de comprobar que se haya utilizado el tipo de espécimen adecuado para este ensayo.

Condiciones de los especímenes

- No utilizar:
 - especímenes inactivados con calor
 - especímenes con contaminación microbiana evidente
- Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables para evitar la contaminación cruzada.

Preparación para el análisis

- Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de especímenes.

Prepare los especímenes congelados como se indica a continuación:

- Antes de mezclarlos, los especímenes congelados deben descongelarse por completo.
- Mezcle bien los especímenes descongelados en un agitador tipo Vortex a baja velocidad o invirtiéndolos 10 veces.
- Compruebe visualmente los especímenes. Si observa capas o estratificación, mezcle hasta que los especímenes sean visiblemente homogéneos.
- Si los especímenes no se mezclan bien, se pueden obtener resultados incoherentes.

Para la preparación, siga las instrucciones del Procedimiento de pretratamiento manual del apartado PROCEDIMIENTO en estas instrucciones de uso.

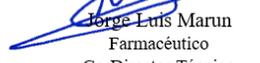
Almacenamiento de los especímenes

Tipo de espécimen	Temperatura	Tiempo máximo de almacenamiento
Sangre	2 a 8 °C	7 días

Si el análisis se retrasa más de 7 días, almacénelos congelados a una temperatura igual o inferior a -10 °C.

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

Se puede producir una desviación en los valores de sirolimus durante el almacenamiento a una temperatura entre 2 y 8 °C o tras un ciclo de congelación/descongelación. La recuperación media total de las muestras refrigeradas tras 7 días de almacenamiento fue del 96 % y la recuperación media total de las muestras congeladas tras 1 ciclo de congelación/descongelación fue del 104 %. No obstante, algunos valores individuales fueron > 20 % del valor original.


Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Los resultados que se presentan a continuación se obtuvieron en un estudio de estabilidad con especímenes clínicos recién extraídos analizados tras 7 días de almacenamiento a una temperatura entre 2 y 8 °C o tras 1 ciclo de congelación/descongelación, mostrándose como un cambio en el valor de la concentración respecto al valor del día 0.

Concentración inicial del espécimen medida el día 0	Cambio del valor medio de la concentración tras 7 días entre 2 y 8 °C	Cambio del valor medio de la concentración tras 1 ciclo congelación/descongelación
5.3 a 7.3 ng/mL	0.1 ng/mL (Intervalo -0.4 a 1.1 ng/mL) n = 4	0.4 ng/mL (Intervalo -0.9 a 1.1 ng/mL) n = 12
12.1 a 15.9 ng/mL	-1.1 ng/mL (Intervalo -4.4 a 0.8 ng/mL) n = 5	0.2 ng/mL (Intervalo -3.5 a 4.6 ng/mL) n = 15
20.6 a 21.3 ng/mL	-0.8 ng/mL (Intervalo -1.1 a -0.7 ng/mL) n = 3	0.9 ng/mL (Intervalo -1.4 a 3.6 ng/mL) n = 9

- Los valores individuales de sirolimus no se deben utilizar por sí solos como indicadores para realizar cambios en la pauta terapéutica. Cada paciente se debe evaluar clínicamente de un modo meticuloso antes de hacer ajustes en las pautas terapéuticas.
- Después de descongelarlos, debe mezclar bien los especímenes para garantizar la reproducibilidad de los resultados. No someta las muestras a múltiples ciclos de congelación y descongelación.
- Una vez finalizado el análisis, deseche lo que quede de las muestras tratadas. No se pueden repetir los análisis con Alinity i Sirolimus, sin repetir el Procedimiento de pretratamiento manual descrito en el apartado PROCEDIMIENTO de estas instrucciones de uso.

Transporte de los especímenes

Los especímenes se deben empaquetar y etiquetar de acuerdo con las normativas vigentes que rigen el transporte de especímenes clínicos y sustancias infecciosas.

PROCEDIMIENTO

Materiales suministrados

- 09P41 Alinity i Sirolimus Reagent Kit (equipo de reactivos)

Materiales necesarios pero no suministrados

- Alinity i Sirolimus assay file (fichero del ensayo)
- 09P4140 Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent (reactivo de precipitación para sangre)
- 1P06 Transplant Pretreatment Tubes (tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores)
- 09P4101 Alinity i Sirolimus Calibrators (calibradores)
- Controles comercializados que contienen sirolimus
- Agitador tipo Vortex
- Microcentrífuga de laboratorio
- Calefactor seco de bloques y 2 bloques calefactores
- Tubos de centrífuga de polipropileno compatibles con microcentrífugas de laboratorio
- Alinity Pre-Trigger Solution (solución preactivadora)
- Alinity Trigger Solution (solución activadora)
- Alinity i-series Concentrated Wash Buffer (tampón de lavado concentrado)
- Micropipetas de precisión
- Puntas de pipeta
- Dispensador de precisión o equivalente
- Combitips o equivalente para el dispensador de precisión

Si desea información sobre los materiales necesarios para el funcionamiento del instrumento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 1.

M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Si desea información sobre los materiales necesarios para los procedimientos de mantenimiento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9.

Procedimiento de pretratamiento manual

El ensayo Alinity i Sirolimus requiere un pretratamiento manual de todos los especímenes de sangre de pacientes, de los calibradores Alinity i Sirolimus y de los controles comercializados.

Utilice únicamente el reactivo Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation (09P4140).

Una vez iniciado el Procedimiento de pretratamiento manual, se deben realizar inmediatamente todos los pasos.

Nota: en el caso de que el espécimen se deba diluir, la dilución debe realizarse antes de iniciar el pretratamiento manual. Consulte el apartado Procedimientos para la dilución de las muestras en estas instrucciones de uso.

Advertencia: solo se pueden utilizar tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores (número de referencia: 1P06) para el pretratamiento de las muestras de sirolimus que se vayan a procesar con el analizador Alinity i. La fiabilidad de los resultados de otros ensayos Alinity puede verse afectada si no se utilizan tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores con el ensayo Alinity i Sirolimus.

Nota: en la biblioteca técnica de www.corelaboratory.abbott o a través del Centro de Asistencia Técnica de Abbott puede obtener una guía de pretratamiento de muestras para el ensayo Sirolimus en la que se describen los pasos del pretratamiento.

Procedimiento de pretratamiento manual

Atención: para obtener resultados óptimos con el ensayo Alinity i Sirolimus se deben realizar exactamente los pasos del pretratamiento manual que se describen a continuación.

- Mezcle bien cada muestra (especimen, calibrador o control) invirtiendo lentamente el frasco entre **5 y 10** veces. Los especímenes de sangre más antiguos pueden requerir más tiempo para mezclarlos. Se recomienda inspeccionar visualmente el espécimen para asegurar que se haya mezclado adecuadamente.
- Pipeteo con precisión 150 µL** de cada muestra en un tubo de microcentrífuga o en un tubo de centrífuga equivalente de polipropileno (p. ej., con el fondo redondo) inmediatamente después de mezclar. Utilice un tubo diferente para cada muestra.

Nota: se **debe** utilizar una nueva punta de pipeta cada vez que aspire **150 µL**. No limpie la punta de la pipeta. No sobreaspire. No reutilice las puntas de pipeta para los duplicados. No se recomienda el uso de pipetas con émbolo de desplazamiento directo, la práctica de humedecer la punta de la pipeta, ni la técnica de pipeteo inverso, ya que se pueden generar códigos de error e incrementar la imprecisión del ensayo.

- Ajuste** una pipeta de precisión a **300 µL**. **Aspire** con una pipeta de precisión **300 µL** de reactivo Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation del frasco con la etiqueta amarilla.
- Añada 300 µL** de reactivo Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation en el contenido del primer tubo de centrífuga tocando con la punta de la pipeta de dispensación la pared del tubo de la centrífuga.

Advertencia: cada tubo se **debe** tapar y mezclar en un agitador de tubos tipo Vortex inmediatamente después de añadir el reactivo de precipitación y antes de añadir dicho reactivo a los siguientes tubos.

- Tap** el tubo y agítelo inmediatamente en un agitador de tubos tipo Vortex.
- Agite** con fuerza el tubo en el agitador de tubos tipo Vortex de **5 a 10** segundos inmediatamente después de tapar cada tubo. (Utilice la potencia máxima del agitador tipo Vortex).

Advertencia: si no se agitan los tubos inmediatamente después de añadir el reactivo Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation se pueden obtener resultados erróneos.

Nota: compruebe visualmente cada tubo para asegurarse de que la mezcla de la muestra con el reactivo de precipitación es uniforme, sin grumos y homogénea. No deben quedar partes de muestra sin mezclar en el fondo del tubo.

Si las hubiera, mézclelas invirtiendo el tubo y golpeando el fondo y, a continuación, vuelva a mezclar la muestra con el agitador tipo Vortex. La obtención de partes sin mezclar indica que el proceso de mezcla inicial en el agitador tipo Vortex no se hizo correctamente. Agite los tubos inmediatamente en el agitador tipo Vortex para minimizar la formación de agregados. No todos los agitadores tipo Vortex consiguen una mezcla adecuada.

Repita el proceso de “adición, tapado y mezcla en el agitador tipo Vortex” para cada muestra. Para cada tubo, utilice un tiempo de mezcla adecuado y complete el proceso de “adición, tapado y mezcla en el agitador tipo Vortex” antes de seguir con el tubo siguiente. **No** dispense el reactivo Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation en todos los tubos a la vez. Cada tubo **se debe** tapar y mezclar en un agitador tipo Vortex inmediatamente después de añadirle el reactivo Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation y antes de añadir dicho reactivo a los siguientes tubos.

- Cargue** cada tubo en un bloque calefactor ajustado a **42 °C**. Incúbelos durante **10** minutos y centrifúgelos inmediatamente.
Advertencia: si no se incuba la muestra, se obtendrán resultados erróneos.
- Cargue** cada tubo en una microcentrífuga procurando mantener equilibrado el rotor. Si es necesario, se puede añadir un tubo para el equilibrado. Solo se puede centrifugar un número par de tubos a la vez.
Centrifugue los tubos durante un mínimo de 4 minutos a una FCR (fuerza centrífuga relativa) > 9500 x g o a 38 500 g-minutos.
- Retire** cada tubo de la centrífuga y **compruebe** la presencia de un sedimento bien formado y de un sobrenadante claro.
- Destape** cada tubo y **decante** (vierta) el sobrenadante en el **tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores**, cuando el analizador Alinity i esté listo para cargar las muestras.

Nota: utilice un tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores diferente para cada muestra.

Advertencia: solo se pueden utilizar tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores (número de referencia: 1P06) para el pretratamiento de las muestras de sirolimus que se vayan a procesar con el analizador Alinity i. La fiabilidad de los resultados de otros ensayos Alinity puede verse afectada si no se utilizan tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores con el ensayo Alinity i Sirolimus.

Advertencia: no toque el sedimento. **No pipetee el sobrenadante** para evitar cualquier alteración del sedimento.

- Agite** el tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores en un agitador tipo Vortex de **5 a 10** segundos.
- Traslade** el tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores a la gradilla de muestras Alinity.

Nota: coloque el tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores en la gradilla de tal manera que toque el fondo de la gradilla.

Una vez finalizado el análisis, deseche lo que quede de las muestras tratadas. No se pueden repetir los análisis Alinity i Sirolimus, sin repetir también el Procedimiento de pretratamiento manual.

Procedimiento del ensayo

Si desea una descripción detallada sobre cómo procesar un ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

- Si utiliza tubos primarios o con alícuotas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 4 para asegurar que haya suficiente espécimen.

- Para reducir los efectos de la evaporación, asegúrese de que haya el volumen adecuado en la copa de muestra antes de realizar el ensayo.
- No se pueden analizar más de 3 replicados del mismo tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores.
 - Para minimizar los efectos de la evaporación, todas las muestras (especímenes, calibradores y controles) se deben analizar antes de que transcurran 3 horas tras su almacenamiento en el analizador Alinity i.
- Consulte las instrucciones de uso del calibrador Alinity i Sirolimus para información sobre la preparación y el uso.
- Para información general sobre el funcionamiento del analizador, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.
- Para garantizar un funcionamiento óptimo, es importante realizar los procedimientos de mantenimiento habituales descritos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9. El mantenimiento podrá ser más frecuente si los procedimientos de su laboratorio así lo requieren.

Procedimientos para la dilución de las muestras

Las muestras con una concentración de sirolimus superior a 30.00 ng/mL (32.82 nmol/L) se señalarán con una alerta tipo "> 30.00 ng/mL" (> 32.82 nmol/L) y se pueden diluir con el procedimiento de dilución manual.

Procedimiento de dilución manual

Dilución recomendada: 1:2

Añada 150 µL de muestra a 150 µL de calibrador A Alinity i Sirolimus y, a continuación, continúe con el procedimiento de pretratamiento manual descrito en el apartado PROCEDIMIENTO de estas instrucciones de uso.

El usuario debe introducir el factor de dilución en la pestaña Muestra o Control de la pantalla Crear petición. El sistema utiliza este factor de dilución para calcular automáticamente la concentración de la muestra y comunicar el resultado.

El resultado debe ser > 3.00 ng/mL (> 3.28 nmol/L) antes de aplicar el factor de dilución.

Si el usuario no introduce el factor de dilución, se debe multiplicar manualmente el resultado por el factor de dilución correspondiente antes de comunicar dicho resultado. Si el resultado de una muestra diluida es inferior a 3.00 ng/mL (3.28 nmol/L), no comunique el resultado. Repita el ensayo utilizando una dilución adecuada.

Si desea información detallada sobre la petición de diluciones, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Calibración

Si desea instrucciones sobre la realización de una calibración, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Cada control del ensayo se debe analizar para evaluar la calibración del ensayo.

Una vez que la calibración del ensayo haya sido aceptada y almacenada, no es necesario calibrar de nuevo cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:

- Se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo.
- Los resultados del control de calidad diario se encuentren fuera de los límites de control de calidad estadísticos utilizados para monitorizar y controlar el funcionamiento del sistema, como se describe en el apartado Procedimientos de control de calidad de estas instrucciones de uso.
 - Si los límites de control de calidad determinados por métodos estadísticos no están disponibles, la frecuencia de calibración no debe superar los 30 días.

Es posible que tenga que calibrar de nuevo este ensayo una vez realizado el mantenimiento de componentes o subsistemas importantes o tras la realización de procedimientos del Servicio Técnico.



M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada

5

Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos



Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Procedimientos de control de calidad

El requisito de control de calidad recomendado para el ensayo Alinity i Sirolimus es el análisis de una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración cada 24 horas, cada día de su uso.

Se pueden analizar controles adicionales de acuerdo con las normativas vigentes y los criterios de control de calidad de su laboratorio. Para establecer límites de control estadísticos, cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados e intervalos de valores aceptables para cada lote de controles nuevo y para cada control de diferente concentración clínicamente relevante. Para ello, se puede analizar un mínimo de 20 replicados durante varios días (de 3 a 5 días) y utilizar los resultados obtenidos para establecer la media esperada (valor diana) y la variabilidad sobre esta media (intervalo de valores aceptables) para el laboratorio. Entre las causas de variaciones que se pueden dar y que se deben incluir en este estudio para que sea representativo del funcionamiento futuro del sistema se incluyen:

- Diversas calibraciones almacenadas
- Diversos lotes de reactivos
- Diversos lotes de calibradores
- Diferentes módulos de procesamiento (si procede)
- Datos recogidos en diferentes momentos del día

Consulte las recomendaciones generales publicadas sobre los controles de calidad, por ejemplo, el protocolo C24-A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) u otras directrices relacionadas.¹⁵

- Si se requiere una monitorización de los controles más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por su laboratorio, los resultados de las muestras se considerarán dudosos. Siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Puede ser necesario calibrar de nuevo. Para información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.
- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados del control de calidad y los criterios de aceptación.

Los controles comercializados se deben utilizar según las directrices y las recomendaciones del fabricante del control. Los intervalos de valores aceptables proporcionados en las instrucciones de uso de los controles se deben usar sólo con fines orientativos.

Para el material de control utilizado, el laboratorio debe asegurarse de que la matriz del material de control sea adecuada para su uso con el ensayo según lo establecido en las instrucciones de uso del ensayo.

Guía para el control de calidad

Consulte la publicación "Basic QC Practices" del Dr. James O Westgard, para obtener directrices sobre prácticas de control de calidad en el laboratorio.¹⁶

Verificación de las especificaciones analíticas del ensayo

Si desea más información sobre los protocolos de verificación de las especificaciones analíticas del ensayo, consulte Verificación de las especificaciones analíticas de los ensayos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

RESULTADOS

Cálculo

El ensayo Alinity i Sirolimus utiliza un método de cálculo de datos de ajuste a una curva logística de 4 parámetros (4PLC, Y ponderado) para generar la calibración y obtener los resultados.

Alertas

Para algunos resultados puede aparecer información en la columna de alertas. Si desea una descripción de las alertas que pueden aparecer en esta columna, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Intervalo de medida

El intervalo de medida se define como el intervalo de valores en ng/mL (nmol/L) que se ajusta a los límites establecidos para un funcionamiento aceptable en cuanto a la linealidad, la imprecisión y el sesgo.

El intervalo de medida del ensayo Alinity i Sirolimus es de 2.00 a 30.00 ng/mL (2.19 a 32.82 nmol/L).

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Para fines diagnósticos, los resultados se deben utilizar junto con otros datos, p. ej., síntomas, resultados obtenidos con otros análisis e impresiones clínicas.
- Si los resultados de sirolimus no son coherentes con los datos clínicos, se recomienda realizar análisis adicionales.
- La concentración de sirolimus en un espécimen dado, determinada con ensayos de fabricantes distintos, puede ser diferente debido a las diferencias en los métodos de ensayo y a la diferente especificidad de los reactivos.
- Los inmunoanálisis son inespecíficos y presentan reactividad cruzada con los metabolitos. Esta reactividad cruzada puede originar un sesgo hacia valores más altos en los resultados de pacientes en comparación con otros métodos que son específicos para la molécula original (por ej. la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas y la espectrometría de masas en tándem [LC/MS/MS]). Para obtener información sobre los cálculos de la reactividad cruzada de ARCHITECT Sirolimus con algunos metabolitos del sirolimus, consulte el apartado CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO, Especificidad. Para obtener datos representativos sobre la comparación de los resultados de pacientes obtenidos con el ensayo ARCHITECT Sirolimus y un método LC/MS/MS, consulte el apartado CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO, Comparación de métodos.
- Los anticuerpos heterófilos presentes en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoanálisis *in vitro*. Las muestras de pacientes habitualmente en contacto con animales o con productos procedentes de suero animal pueden ser propensas a esta interferencia y dar valores anómalos. Para fines diagnósticos puede ser necesaria información adicional.¹⁷
- Los especímenes de pacientes que hayan recibido preparados a base de anticuerpos monoclonales de ratón con fines diagnósticos o terapéuticos pueden contener anticuerpos humanos antirratón (HAMA). Estos especímenes pueden dar valores anómalos al analizarlos con equipos de ensayo (tales como Alinity i Sirolimus) que utilicen anticuerpos monoclonales de ratón.^{18, 19}

VALORES ESPERADOS

Se recomienda que cada laboratorio determine su propio intervalo de valores de referencia basado en las características específicas de la población y la localidad.



M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos



Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

PRECAUCIÓN: los intervalos de concentración óptima de sirolimus pueden variar en función del ensayo comercializado utilizado, por lo que deben establecerse para cada ensayo comercializado. Las concentraciones obtenidas con diferentes métodos de ensayo no se pueden utilizar indistintamente debido a las diferencias en la reactividad cruzada con los metabolitos, ni se deben aplicar factores de corrección. Los laboratorios deben indicar el ensayo utilizado con el fin de facilitar la interpretación de los resultados.

Los intervalos óptimos dependen del estado clínico del paciente, de las diferencias individuales de sensibilidad frente a los efectos inmunosupresores y adversos del sirolimus, de la administración simultánea de otros inmunosupresores, del tiempo transcurrido desde el trasplante y de otros factores. Por tanto, los valores individuales de sirolimus no deben ser utilizados como único indicador para modificar la pauta terapéutica, y cada paciente se debe evaluar clínicamente antes de introducir cambios en las pautas terapéuticas. Cada laboratorio debe establecer los intervalos óptimos según el ensayo utilizado y otros factores relevantes para su población de pacientes antes de comunicar los resultados.

Los estudios clínicos 301 y 302 permitieron establecer inicialmente la seguridad y la eficacia del tratamiento inmunosupresor con sirolimus en combinación con dosis normales de ciclosporina y corticosteroides. Estos estudios aleatorios de doble anonimato se realizaron con 1295 individuos en período de postrasplante renal. Después de una dosis de carga inicial, tres veces la dosis de mantenimiento, los pacientes a los que se administraba sirolimus recibieron dosis diarias de 2 mg o 5 mg. Para el grupo de tratamiento de 2 mg/día, la media de las concentraciones en el mínimo de sirolimus en sangre, 6 meses después del trasplante, según el ensayo IMx Sirolimus, fue de 9 ng/mL (intervalo de 4.5 a 14 ng/mL [percentil 10 a 90]) y para el grupo de tratamiento de 5 mg/día, de 17 ng/mL (intervalo de 10 a 28 ng/mL [percentil 10 a 90]).¹

Se realizó un estudio para evaluar la seguridad y la eficacia del sirolimus como tratamiento de mantenimiento tras la retirada de la ciclosporina durante los meses 3 a 4 tras el trasplante renal.² En este estudio aleatorio multicéntrico se compararon pacientes a los que se les había administrado de forma continuada sirolimus, ciclosporina y corticosteroides con pacientes que recibieron el mismo tratamiento estándar durante los 3 primeros meses tras el trasplante (período preraleatorio) y a los que después se les retiró la ciclosporina. Durante la retirada de la ciclosporina, se ajustaron las dosis de sirolimus con el objetivo de alcanzar el intervalo esperado de la concentración en el mínimo de sirolimus en sangre de 20 a 30 ng/mL hasta el mes 12 y de 15 a 25 ng/mL después (según se midió con el ensayo IMx Sirolimus). Al tercer mes, se administró a 430 pacientes, de forma aleatoria, sirolimus y ciclosporina o bien sirolimus como tratamiento de mantenimiento una vez retirada la ciclosporina. Para el grupo de tratamiento de sirolimus y ciclosporina (n=215), durante los meses 4 a 12 tras el trasplante, la media de las concentraciones en el mínimo de sirolimus en sangre fue de 10.7 ng/mL (intervalo de 6.5 a 15.0 ng/mL [percentil 10 a 90]) y para el grupo de tratamiento con retirada de ciclosporina (n=215), fue de 23.3 ng/mL (intervalo de 16.9 a 29.3 ng/mL [percentil de 10 a 90]), según los datos obtenidos con el ensayo IMx Sirolimus.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

En este apartado se proporcionan datos orientativos del rendimiento. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. El analizador Alinity i y ARCHITECT i System utilizan los mismos reactivos y cocientes muestra/reactivo.

Salvo que se especifique de otro modo, todos los estudios se realizaron en el analizador Alinity i.

Imprecisión

Imprecisión intralaboratorio

Se realizó un estudio según el protocolo EP05-A3 del CLSI.²⁰ Se realizaron análisis utilizando 1 lote de equipo de reactivos Alinity i Sirolimus, 1 lote de calibradores Alinity i Sirolimus, 1 lote de controles comercializados y 1 instrumento. Se analizaron 3 controles y 5 paneles de sangre humana en un mínimo de 2 replicados, 2 veces al día, durante 20 días.

Muestra	n	Media (ng/mL) (µg/L)	Intraserial (repetibilidad)		Intralaboratorio (total) ^a	
			D.E.	%CV	D.E.	%CV
Nivel 1	80	4.26	0.161	3.8	0.236	5.5
Nivel 2	80	11.13	0.417	3.8	0.549	4.9
Nivel 3	80	23.07	1.042	4.5	1.160	5.0
Panel 1	80	7.83	0.227	2.9	0.344	4.4
Panel 2	80	13.69	0.354	2.6	0.563	4.1
Panel 3	80	5.14	0.160	3.1	0.200	3.9
Panel 4	80	10.25	0.209	2.0	0.405	4.0
Panel 5	80	19.52	0.545	2.8	0.964	4.9

Muestra	n	Media (nmol/L)	Intraserial (repetibilidad)		Intralaboratorio (total) ^a	
			D.E.	%CV	D.E.	%CV
Nivel 1	80	4.66	0.176	3.8	0.258	5.5
Nivel 2	80	12.17	0.457	3.8	0.601	4.9
Nivel 3	80	25.23	1.139	4.5	1.269	5.0
Panel 1	80	8.56	0.249	2.9	0.376	4.4
Panel 2	80	14.97	0.388	2.6	0.616	4.1
Panel 3	80	5.63	0.175	3.1	0.219	3.9
Panel 4	80	11.21	0.229	2.0	0.443	4.0
Panel 5	80	21.35	0.595	2.8	1.054	4.9

^a Incluye la variabilidad intraserial, interserial e interdiaria.

Exactitud en la recuperación

Se realizaron análisis utilizando 1 lote de equipo de reactivos Alinity i Sirolimus, 1 lote de calibradores Alinity i Sirolimus, 1 lote de controles comercializados y 1 instrumento. A 40 especímenes de sangre humana recogida con EDTA se les añadieron concentraciones conocidas de sirolimus hasta 4 concentraciones esperadas dentro del intervalo de medida. La concentración de sirolimus se determinó utilizando el ensayo Alinity i Sirolimus y se calculó el porcentaje de recuperación de cada conjunto de muestras.

Conjunto de muestras	n	Concentración endógena (ng/mL)	Concentración de sirolimus añadida (ng/mL)	Intervalo de concentración medida (ng/mL)	Intervalo de recuperación (%)
1	10	< 0.84	7.40	6.65 - 7.59	89.8 - 102.5
2	10	< 0.84	9.40	8.73 - 10.18	92.8 - 108.2
3	10	< 0.84	14.00	12.39 - 14.17	88.5 - 101.2
4	10	< 0.84	20.00	18.70 - 20.57	93.5 - 102.8
Recuperación media = 97.4 %					

$$\text{Recuperación (\%)} = \frac{\text{Concentración medida} - \text{Concentración endógena}}{\text{Concentración de sirolimus añadida}} \times 100$$

Límites inferiores de medida

Se realizó un estudio según el protocolo EP17-A2 del CLSI.²¹ Se realizaron análisis usando 3 lotes de Alinity i Sirolimus Reagent Kit en cada uno de los 2 instrumentos durante un mínimo de 3 días. Los valores máximos observados de límite del blanco (LB), límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LQ) se resumen a continuación.

	ng/mL (µg/L)	nmol/L
LB ^a	0.40	0.44
LD ^b	0.55	0.60
LQ ^c	0.84	0.92

^a El LB representa el percentil 95 de n ≥ 60 replicados de muestras con cero analito.


M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos


Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

^b El LD representa la concentración mínima a la que se puede detectar el analito con una probabilidad del 95 % según $n \geq 60$ repeticiones de muestras con concentración baja de analito.

^c El LQ se determinó con $n \geq 60$ repeticiones de muestras con concentración baja de analito y se define como la concentración más baja en la que se cumple el criterio de imprecisión máxima permisible expresada como un CV del 20 %.

Linealidad

Se realizó un estudio según el protocolo EP06-A del CLSI.²² Este ensayo es lineal a lo largo del intervalo de medida de 2.00 a 30.00 ng/mL (2.19 a 32.82 nmol/L).

Especificidad

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

Se realizó un estudio con el ensayo ARCHITECT Sirolimus según el protocolo EP07-A2 del CLSI.²³ Se añadió sirolimus a alícuotas de especímenes de sangre hasta conseguir valores esperados de 5 a 22 ng/mL. A estos 5 especímenes se les añadió una solución capaz de provocar reactividad cruzada. En la tabla siguiente se resumen los datos de este estudio.

Se analizaron con el ensayo ARCHITECT Sirolimus fracciones de HPLC con especies identificables de metabolitos de sirolimus que se habían detectado en especímenes de sangre humana. No existen metabolitos de sirolimus purificados comercializados para la realización de análisis de reactividad cruzada. Los metabolitos de sirolimus se prepararon *in vitro* por incubación de sirolimus con CYP450-3A4. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase normal en una columna flash con gel de sílice, seguida de un segundo fraccionamiento en fase inversa por HPLC.

Metabolito	Conc. añadida (ng/mL)	Exceso de conc. media detectada (ng/mL, n=5)	Reactividad cruzada (%) ^a
F2 (41-0-demetil-hidroxi-sirolimus)	10	0.87 ^b	8.7
F3 (41-0-demetil-hidroxi-sirolimus; 7-0-demetil-sirolimus)	3	0.12 ^b	7.6
F4 (11-hidroxi-sirolimus)	10	3.7	36.8
F5 (41-0-demetil-sirolimus)	10	2.0	20.3

^a La reactividad cruzada se calcula según la interferencia producida en las mediciones de sirolimus en los especímenes de sangre.

^b Concentración por debajo del intervalo analítico del ensayo ARCHITECT Sirolimus.

Interferencias

Estos estudios se realizaron en ARCHITECT i System.

La posible interferencia se evaluó en un estudio basado en el documento EP07-A2 del CLSI.²³

A especímenes de sangre se les añadieron varios fármacos y compuestos con capacidad de interferir (triglicéridos, hematócrito, bilirrubina, proteínas totales, colesterol, ácido úrico, HAMA y factor reumatoide [FR]) en las concentraciones indicadas en las tablas siguientes. La recuperación media observada durante el estudio estuvo entre el 95 y el 106 %.

Compuesto	Concentración analizada	Compuesto	Concentración analizada
Paracetamol	200 µg/mL	Sulfato de kanamicina B	60 µg/mL
Aciclovir	15 µg/mL	Ketoconazol	50 µg/mL
Alopurinol	50 µg/mL	Labetalol	17.1 µg/mL
Amikacina*2H ₂ O	150 µg/mL	Lidocaína	60 µg/mL
Anfotericina B	5.8 µg/mL	Lovastatina	20 µg/mL
Apresolina	9.6 µg/mL	Minoxidil	60 µg/mL
Azatioprina	10 µg/mL	Ácido micofenólico	25 µg/mL
Bromocriptina	1.5 µg/mL	Glucurónido del ácido micofenólico	1800 µg/mL
Carbamazepina	120 µg/mL	N-acetil-procaínamida	100 µg/mL

Compuesto	Concentración analizada	Compuesto	Concentración analizada
Ceftriazona	840 µg/mL	Nadolol	1.2 µg/mL
Cloranfenicol	250 µg/mL	Nicardipina	0.5 µg/mL
Cloroquina	1.5 µg/mL	Penicilina G Na ⁺	100 µg/mL
Cimetidina	100 µg/mL	Fenobarbital	150 µg/mL
Ciprofloxacina	7.4 µg/mL	Fenitoína	100 µg/mL
Clonidina	0.01 µg/mL	Prazosina	25 µg/mL
Colchicina	0.09 µg/mL	Prednisolona	100 µg/mL
Cortisona	1.2 µg/mL	Prednisona	100 µg/mL
Ciclosporina	3.2 µg/mL	Primidona	100 µg/mL
Digitoxina	0.08 µg/mL	Probucol	600 µg/mL
Digoxina	0.0048 µg/mL	Procainamida	100 µg/mL
Diltiazem	0.04 µg/mL	Propranolol	5 µg/mL
Disopiramida	30 µg/mL	Quinidina	50 µg/mL
Eritromicina	200 µg/mL	Ranitidina	200 µg/mL
Fluconazol	75 µg/mL	Rifampina	50 µg/mL
Flucitosina	240 µg/mL	Espectinomicina	100 µg/mL
5-fluorocitosina	40 µg/mL	Tacrolimus	0.06 µg/mL
Furosemida	20 µg/mL	Ticlopidina	150 µg/mL
Ganciclovir	100 µg/mL	Tobramicina	20 µg/mL
Gemfibrozil	100 µg/mL	Trimetoprima	40 µg/mL
Gentamicina	120 µg/mL	Ácido valproico	144.2 µg/mL
Hidrocortisona	1.2 µg/mL	Vancomicina	60 µg/mL
Itraconazol	50 µg/mL	Verapamilo	10 µg/mL
Sulfato de kanamicina A	60 µg/mL		

Substancia con capacidad de interferir	Concentración
Triglicéridos	1500 mg/dL
Hematocrito	≤ 25 %, ≥ 55 %
Bilirrubina	40 mg/dL
Proteínas totales	3 g/dL
Proteínas totales	12 g/dL
Colesterol	500 mg/dL
Ácido úrico	20 mg/dL
HAMA	14.5 - 340 ng/mL
FR	20.9 - 445 IU/mL

Comparación de métodos

Alinit y Sirolimus respecto a ARCHITECT Sirolimus

Se realizó un estudio según el protocolo EP09-A3 del CLSI utilizando el método de regresión Passing-Bablok.²⁴

	Unidades	n	Coefficiente de correlación	Ordenada en el origen	Pendiente	Intervalo de concentración
Alinit y Sirolimus respecto a ARCHITECT Sirolimus	Sangre (µg/L)	157	1.00	-0.35	1.04	2.40 - 29.20
	nmol/L	157	1.00	-0.38	1.04	2.63 - 31.95

ARCHITECT Sirolimus respecto a LC/MS/MS

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

Se realizó un estudio para comparar el ensayo ARCHITECT Sirolimus con LC/MS/MS utilizando especímenes de sangre humana recogidos con EDTA obtenidos de pacientes con trasplante de riñón y en tratamiento con sirolimus. Se realizó un análisis de regresión según el método Passing-Bablok.²⁵

	Unidades	n	Coefficiente de correlación	Ordenada en el origen (IC del 95 %)	Pendiente (IC del 95 %)	Intervalo de concentración
ARCHITECT Sirolimus respecto a LC/MS/MS	Sangre (µg/L)	167	0.91	-0.37 (-0.89 - 0.12)	1.18 (1.11 - 1.27)	LC/MS/MS: 1.65 - 29.1 ARCHITECT: 2.1 - 29.7

M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

BIBLIOGRAFÍA

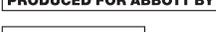
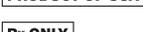
- MacDonald A, Scarola J, Burke JT, et al. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B101-B121.
- Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, et al. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the rapamune maintenance regimen study. *Transplantation* 2003;76(2):364-370.
- Sehgal SN, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic: II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975;28(10):727-732.
- Shaw LM, Kaplan B, Brayman KL. Introduction and overview - advances in therapeutic drug monitoring for immunosuppressants: a review of sirolimus. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B1-B13.
- Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokin* 2001;40(8):573-585.
- Rapamune [package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Laboratories; 2006.
- Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 1997;37(5):405-415.
- Holt DW, McKeown DA, Lee TD, et al. The relative proportions of sirolimus metabolites in blood using HPLC with mass-spectrometric detection. *Transplant Proc* 2004;36(10):3223-3225.
- Salm P, Taylor PJ, Pillans PI. Analytical performance of microparticle enzyme immunoassay and HPLC-tandem mass spectrometry in the determination of sirolimus in whole blood. *Clin Chem* 1999;45(12):2278-2280.
- Maleki S, Graves S, Becker S, et al. Therapeutic monitoring of sirolimus in human whole blood samples by high-performance liquid chromatography. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B25-B37.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
- Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
- Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
- Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
- Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures: Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP07-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.
- Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21(11):709-720.

Nota sobre el formato de las cifras:

- Se utiliza un espacio como separador de miles (por ejemplo: 10 000 especímenes).
- Se utiliza un punto como separador entre la parte entera y la parte decimal de la cifra (por ejemplo: 3.12 %).


M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Símbolos utilizados

Símbolos ISO 15223	
	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contenido suficiente para
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
	Representante autorizado en la Unión Europea
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de lote
	Número de referencia
	Número de serie
Otros símbolos	
	Diluyente del ensayo
	Conjugado
	Contiene azida sódica. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
	Información de interés sólo para EE. UU.
	Inversiones completadas
	Micropartículas
	Producido para Abbott por
	Producto de EE. UU.
	Sólo para uso de médicos y personal sanitario o solicitado por ellos (únicamente aplicable a la clasificación en EE. UU.).

Alinity, ARCHITECT e IMx son marcas comerciales de Abbott Laboratories en varios países. El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.

 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064
USA

 Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580





Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com

Revisado en agosto de 2019.

©2018, 2019 Abbott Laboratories


Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

 Abbott

Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en mayo de 2019.

NOMBRE

Alinity i Sirolimus Calibrators (calibradores, denominados también Sirolimus Cals)

FINALIDAD DE USO

Los calibradores Alinity i Sirolimus se utilizan para la calibración del analizador Alinity i en la determinación cuantitativa de sirolimus en sangre humana.

Si desea más información, consulte las instrucciones de uso del reactivo Alinity i Sirolimus y el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

CONTENIDO

CAL A se prepara con sangre humana procesada.

CAL B - **CAL F** se preparan con sangre humana procesada y contienen sirolimus.

Conservantes: azida sódica y agentes antimicrobianos.

Los calibradores presentan las concentraciones siguientes:

Calibrador	Cantidad	CONC sirolimus	
		(ng/mL / µg/L)	(nmol/L)
CAL A	1 x 9.0 mL ^a	0	0.00
CAL B	1 x 4.5 mL	3	3.28
CAL C	1 x 4.5 mL	6	6.56
CAL D	1 x 4.5 mL	12	13.13
CAL E	1 x 4.5 mL	20	21.88
CAL F	1 x 4.5 mL	30	32.82

^a El **CAL A** contiene volumen adicional para poder utilizarlo como diluyente de los especímenes con resultados fuera del intervalo (consulte el apartado Procedimientos para la dilución de las muestras de las instrucciones de uso del reactivo Alinity i Sirolimus).

ESTANDARIZACIÓN

Los patrones internos de referencia para Alinity i Sirolimus se fabrican utilizando sirolimus en polvo (pureza ≥ 92 % como base anhidra). Los calibradores Alinity i Sirolimus se fabrican mediante métodos gravimétricos y se analizan frente a patrones internos de referencia para cada concentración.

PRECAUCIONES

- **IVD**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- **Rx ONLY**

Precauciones de seguridad

-  **PRECAUCIÓN:** este producto contiene componentes de origen humano o potencialmente infecciosos. Consulte el apartado CONTENIDO de estas instrucciones de uso. Al no existir métodos de análisis que garanticen completamente la inocuidad de productos de origen humano o de microorganismos inactivados, todos los materiales de origen humano se deben considerar potencialmente infecciosos. Se recomienda manejar este producto y los especímenes humanos de acuerdo con las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.¹⁻⁴
- El material de origen humano utilizado en los calibradores A a F no es reactivo para el HBsAg, el RNA del VIH-1 o el antígeno del VIH-1, ni presenta reactividad de anticuerpos anti-VIH-1/VIH-2 ni anti-VHC.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a: CAL A - CAL F	
EUH208	Contiene metilisotiazolonas. Puede provocar una reacción alérgica.
Contiene azida sódica.	
EUH032	En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea información detallada sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 8.

PREPARACIÓN PARA EL USO

- Consulte el apartado Procedimiento de pretratamiento manual de las instrucciones de uso del reactivo Alinity i Sirolimus para el pretratamiento de los calibradores.
- Este producto se puede utilizar inmediatamente para el pretratamiento tras la retirada de su almacenamiento entre 2 y 8 °C.
- Antes del pretratamiento, los calibradores se deben descongelar y mezclar completamente.

ALMACENAMIENTO

- Este producto se envía con nieve carbónica.
- No utilizar una vez transcurrida la fecha de caducidad.

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
Sin abrir	2 a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	
Abierto	2 a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almacenar bien cerrado. Después de su uso, almacenar en el refrigerador.

FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

- Los lotes del calibrador se pueden configurar utilizando el código de barras de la etiqueta de la caja del calibrador.
- Si desea información sobre la configuración de los datos del calibrador, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 2.
- Para obtener instrucciones sobre el pedido y la carga de los calibradores en el instrumento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE CALIDAD

Se debe analizar una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración para evaluar la calibración del ensayo. Asegúrese de que los valores de los controles del ensayo se encuentren dentro de los intervalos de valores aceptables especificados en las correspondientes instrucciones de uso de los controles.

Si desea información sobre la petición de controles, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Una vez que la calibración del ensayo haya sido aceptada y almacenada, no es necesario calibrar de nuevo cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:

- Se utiliza un equipo de reactivos con un número de lote nuevo.
- Los resultados del control de calidad diario se encuentren fuera de los límites de control de calidad estadísticos utilizados para monitorizar y controlar el funcionamiento del sistema, como se describe en el apartado Procedimientos de control de calidad de las instrucciones de uso del reactivo correspondiente.
- Si los límites de control de calidad determinados por métodos estadísticos no están disponibles, la frecuencia de calibración no debe superar los 30 días.

Es posible que tenga que calibrar de nuevo este ensayo una vez realizado el mantenimiento de componentes o subsistemas importantes o tras la realización de procedimientos del Servicio Técnico.

Si desea más información, consulte las instrucciones de uso del reactivo del ensayo y el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

INDICACIONES DE INESTABILIDAD O DESCOMPOSICIÓN

Si hay precipitados, signos visibles de fugas, turbidez o si la calibración no cumple con los requisitos establecidos en las instrucciones de uso correspondientes o con los criterios del Manual de operaciones de Alinity ci-series, o si los controles no cumplen con los requisitos establecidos, es posible que el producto sea inestable o se haya descompuesto.

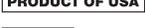
BIBLIOGRAFÍA

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.

Nota sobre el formato de las cifras:

- Se utiliza un espacio como separador de miles (por ejemplo: 10 000 especímenes).
- Se utiliza un punto como separador entre la parte entera y la parte decimal de la cifra (por ejemplo: 3.12 %).

Símbolos utilizados

Símbolos ISO 15223	
	Precaución
	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
	Representante autorizado en la Unión Europea
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de lote
	Número de referencia
Otros símbolos	
	Calibrador (A, B, C, D, E o F)
	Número de control
	Concentración
	Contiene azida sódica. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
	Información de interés sólo para EE. UU.
	Producido para Abbott por
	Producto de EE. UU.
	Sólo para uso de médicos y personal sanitario o solicitado por ellos (únicamente aplicable a la clasificación en EE. UU.).

Alinity es una marca comercial de Abbott Laboratories en varios países. El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.

 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064
USA

 Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580





Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com

Revisado en mayo de 2019.

©2018, 2019 Abbott Laboratories

Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent

Revisado en junio de 2019.

NOMBRE

Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent (reactivo de precipitación para sangre)

FINALIDAD DE USO

El reactivo Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation se utiliza para la extracción de sirolimus de las muestras (especímenes de sangre humana, controles y calibradores Alinity i Sirolimus) que se analizan en el analizador Alinity i.

Si desea más información sobre las instrucciones de pretratamiento, consulte las instrucciones de uso de Alinity i Sirolimus.

CONTENIDO

WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT contiene solución de sulfato de zinc en DMSO y etilenglicol.

Reactivo	Cantidad
WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT	1 x 30 mL

PRECAUCIONES

- **IVD**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- **Rx ONLY**

Precauciones de seguridad

- **PRECAUCIÓN:** este producto requiere el manejo de especímenes humanos. Se recomienda considerar todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y manejarlos siguiendo las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.¹⁻⁴

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a: WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT	
	
ADVERTENCIA	Contiene etilenglicol, dimetilsulfóxido y sulfato de zinc.
H373	Puede provocar daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas.
H319	Provoca irritación ocular grave.
H412	Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
Prevención	
P260	No respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P264	Lavarse las manos concienzudamente tras la manipulación.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
P273	Evitar su liberación al medio ambiente.

Respuesta	
P305+P351+P338	EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
P337+P313	Si persiste la irritación ocular: consultar a un médico.
P314	Consultar a un médico en caso de malestar.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea información detallada sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 8.

ALMACENAMIENTO

- Si se almacena y se maneja según las instrucciones, el reactivo se mantiene estable hasta la fecha de caducidad.
- No utilizar una vez transcurrida la fecha de caducidad.

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento
Sin abrir	15 a 30 °C	Hasta la fecha de caducidad
Abierto	15 a 30 °C	Hasta la fecha de caducidad

BIBLIOGRAFÍA

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.

Nota sobre el formato de las cifras:

- Se utiliza un espacio como separador de miles (por ejemplo: 10 000 especímenes).
- Se utiliza un punto como separador entre la parte entera y la parte decimal de la cifra (por ejemplo: 3.12 %).

Símbolos utilizados

Símbolos ISO 15223	
	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
EC REP	Representante autorizado en la Unión Europea
IVD	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
LOT	Número de lote
REF	Número de referencia
Otros símbolos	
INFORMATION FOR USA ONLY	Información de interés sólo para EE. UU.
PRODUCED FOR ABBOTT BY	Producido para Abbott por
PRODUCT OF USA	Producto de EE. UU.
Rx ONLY	Sólo para uso de médicos y personal sanitario o solicitado por ellos (únicamente aplicable a la clasificación en EE. UU.).
WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT	Reactivo de precipitación para sangre

Alinity es una marca comercial de Abbott Laboratories en varios países. El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.

 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064
USA

EC REP Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
940 Crossroads Blvd.
Seguin, TX 78155
USA

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com

Revisado en junio de 2019.

©2018, 2019 Abbott Laboratories

MANUALES DE INSTRUCCIONES

Alinity i Tacrolimus



M. Solana Heredia
Bioquímica
Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos



Jorge Luis Marun
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnósticos

Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en agosto de 2019.

REF 09P4220

Siga cuidadosamente estas instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

■ NOMBRE

Alinity i Tacrolimus Reagent Kit (equipo de reactivos)

■ FINALIDAD DE USO

El ensayo Alinity i Tacrolimus es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de tacrolimus en sangre humana en el analizador Alinity i.

El ensayo Alinity i Tacrolimus se utiliza como ayuda en el tratamiento de pacientes con aloinjertos de hígado y riñón en tratamiento con tacrolimus.^{1, 2}

■ RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El tacrolimus es un fármaco inmunosupresor descubierto en 1984 por Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento del rechazo de órganos tras un trasplante. Se han publicado los resultados de estudios clínicos en trasplantes de hígado³ y de riñón.^{4, 5} Se siguen realizando estudios clínicos para otras indicaciones.

El tacrolimus se une a una familia de proteínas, denominadas proteínas captadoras de FK506 (tacrolimus) (FKBP).^{6, 7} La formación de un gran complejo pentamérico, que comprende FKBP, tacrolimus, calmodulina y calcineurinas A y B, provoca la inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina.⁸ El mecanismo de acción de los factores de transcripción que precisan la desfosforilación para el transporte al núcleo de la célula se ven, por tanto, inhibidos, lo que lleva al bloqueo de la proliferación y función de los linfocitos T.

El tacrolimus se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral. La absorción desde el tracto gastrointestinal es variable e irregular.⁹ Los estudios farmacocinéticos con tacrolimus han demostrado la existencia de grandes diferencias inter e intraindividuales en su cinética en los pacientes con trasplante de órganos.^{10, 11}

Los estudios farmacocinéticos han demostrado, además, que la sangre es más apropiada que el plasma como medio para la descripción de las características farmacocinéticas del tacrolimus. El tacrolimus está unido a proteínas, principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida α -1, y presenta un alto grado de unión a los eritrocitos. La distribución de tacrolimus entre sangre y plasma depende de varios factores, tales como el hematocrito, la temperatura de separación del plasma, la concentración del fármaco y la concentración de proteínas del plasma. En un estudio estadounidense, la proporción entre la concentración en sangre y la concentración en plasma se encontraba en un intervalo de 12 a 67 (la media es 35).¹² El tacrolimus se metaboliza en gran parte en el hígado y en los microsomas del intestino delgado utilizando las enzimas del citocromo P-450.¹³ Se han identificado 9 metabolitos de tacrolimus diferentes, varios de los cuales se han encontrado y analizado en sangre.¹⁴⁻¹⁸

El uso de tacrolimus se relaciona con efectos secundarios tóxicos graves, principalmente nefrotoxicidad.^{19, 20} En la actualidad, no está claro si la nefrotoxicidad del tacrolimus se debe al propio medicamento, a sus metabolitos o a la combinación de ambos. Otros efectos secundarios adversos comprenden neurotoxicidad, hipertensión, insomnio y náuseas.²¹

■ PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

Este ensayo es un inmunoanálisis de acción retardada de un paso para la determinación cuantitativa de tacrolimus en sangre humana que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

Antes de iniciar la secuencia automatizada en el sistema Alinity i, se efectúa un paso de pretratamiento manual para realizar una extracción de la muestra de sangre con un reactivo de precipitación y se centrifuga. El sobrenadante se decanta en un tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores, que se coloca en el analizador Alinity i.

Se combinan y se incuban la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de antitacrolimus y el diluyente del ensayo. El tacrolimus presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de antitacrolimus. Se añade el conjugado de tacrolimus marcado con acridinio para crear una mezcla de reacción. El tacrolimus del conjugado marcado con acridinio compete por los sitios de unión disponibles en las micropartículas paramagnéticas recubiertas de antitacrolimus. Se incuba la mezcla de reacción. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora.

La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación inversamente proporcional entre la cantidad de tacrolimus en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico.

Si desea información adicional sobre el sistema y la tecnología del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 3.

■ REACTIVOS

Contenido del equipo

Alinity i Tacrolimus Reagent Kit 09P42

Los volúmenes (mL) enumerados en la tabla siguiente indican el volumen por cartucho.

REF	09P4220
Análisis por cartucho	100
Número de cartuchos por equipo	2
Análisis por equipo	200
MICROPARTICLES	6.6 mL
CONJUGATE	7.8 mL
ASSAY DILUENT	9.4 mL
MICROPARTICLES	Micropartículas recubiertas de anticuerpo (monoclonal, de ratón) antitacrolimus en tampón EDTA con estabilizante proteínico (bovino). Concentración mínima: 0.09 % de partículas sólidas. Conservantes: azida sódica y ProClin 950.
CONJUGATE	Conjugado de tacrolimus marcado con acridinio en tampón citrato con estabilizante proteínico (bovino). Concentración mínima: 5.0 ng/mL. Conservante: ProClin 300.
ASSAY DILUENT	Tampón MES y cloruro de sodio. Conservantes: ProClin 950 y ProClin 300.

Advertencias y precauciones

- **IVD**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- **Rx ONLY**

Precauciones de seguridad

PRECAUCIÓN: este producto requiere el manejo de especímenes humanos. Se recomienda considerar todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y manejarlos siguiendo las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.²²⁻²⁵

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:	
MICROPARTICLES	
	
ADVERTENCIA	Contiene metilisotiazolona y azida sódica.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
EUH032	En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
Prevención	
P261	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P272	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
Respuesta	
P302+P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con abundante agua.
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 conforme a las normativas locales.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:	
CONJUGATE	
	
ADVERTENCIA	Contiene metilisotiazolonas.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
Prevención	
P261	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P272	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
Respuesta	
P302+P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con abundante agua.
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 conforme a las normativas locales.
Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a:	
ASSAY DILUENT	
	
ADVERTENCIA	Contiene ácido morfolinoetanosulfónico* y metilisotiazolonas.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
H316*	Provoca una leve irritación cutánea.
Prevención	
P261	Evitar respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P272	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
Respuesta	
P302+P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar con abundante agua.
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 conforme a las normativas locales.

* No es aplicable si se ha implantado el Reglamento CE n° 1272/2008 (CLP) o la comunicación de peligros OSHA 29CFR 1910.1200 (HCS) 2012.

Para ver la información más actual sobre los peligros, consulte la hoja de datos de seguridad del producto.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea información detallada sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 8.

Manejo de los reactivos

- Una vez recibido, invierta delicadamente el equipo de reactivos que no se haya abierto girándolo 180 grados, 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia arriba y a continuación 5 veces con la etiqueta verde mirando hacia abajo. Esto garantiza que el líquido cubra todas las paredes de los frascos en los cartuchos. Durante el transporte de los reactivos, las micropartículas se pueden asentar en el septo del reactivo.
 - Marque la casilla en el equipo de reactivos para indicar a los demás usuarios que se han realizado las inversiones.
- Después del mezclado, coloque los cartuchos de reactivos en posición vertical durante 1 hora antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Si un cartucho de reactivo se cae, colóquelo en posición vertical durante 1 hora antes del uso para que se eliminen las burbujas que se hayan podido formar.
- Se puede formar espuma o burbujas en los reactivos. Las burbujas pueden interferir en la detección correcta del nivel de reactivo en el cartucho y provocar una aspiración insuficiente del reactivo que, a su vez, podría alterar los resultados.

Si desea información detallada sobre las precauciones de manejo de los reactivos durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 7.

Almacenamiento de los reactivos

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
Sin abrir	2 a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almacénelos en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical, invierta delicadamente el cartucho 10 veces y colóquelo en posición vertical durante 1 hora antes del uso.
En el sistema	Temperatura del sistema	30 días	
Abierto	2 a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almacénelos en posición vertical. Si un cartucho no permanece en posición vertical durante el almacenamiento, deseche el cartucho. No reutilice los tapones de los reactivos originales ni los tapones de sustitución, debido al riesgo de contaminación y a la posibilidad de afectar al funcionamiento de los reactivos.

Los reactivos se pueden almacenar dentro o fuera del sistema. Si se retiran del sistema, almacene los reactivos con tapones de sustitución nuevos en posición vertical de 2 a 8 °C. Si almacena los reactivos fuera del sistema, se recomienda que los guarde en sus bandejas o cajas originales para asegurarse de que permanecen en posición vertical.

Si desea información sobre cómo descargar los reactivos, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Indicaciones de descomposición de los reactivos

Si el valor de un control se encuentra fuera del intervalo especificado o se produce un error en la calibración, puede ser indicio de descomposición de los reactivos. Los resultados del ensayo no son válidos y el análisis de las muestras se debe repetir. Puede ser necesario calibrar de nuevo.

Si desea información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.

FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

Antes de realizar el ensayo, se debe instalar el fichero del ensayo Alinity i Tacrolimus en el analizador Alinity i.

Antes de realizar el ensayo, se debe instalar la versión 2.6.0 o superiores del software de Alinity ci-series.

Si desea información detallada sobre la instalación del fichero del ensayo y sobre la visualización y la modificación de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 2.

Si desea información sobre la impresión de los parámetros del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Si desea una descripción detallada de los procedimientos del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

Unidades alternativas

Para seleccionar una unidad alternativa, modifique el parámetro del ensayo "Unidades de resultados".

Fórmula de conversión:

(Concentración en unidades predeterminadas) X (Factor de conversión) = (Concentración en unidades alternativas)

Unidades predeterminadas	Factor de conversión	Unidades alternativas
ng/mL	1.2438	nmol/L
	1.0	µg/L

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LOS ESPECÍMENES PARA EL ANÁLISIS

Tipos de especímenes

Los tipos de especímenes indicados a continuación se validaron para su uso con este ensayo.

Para este ensayo no han sido validados otros tipos de especímenes ni otros tipos de tubos de recogida.

Tipo de espécimen	Tubo de recogida
Sangre	EDTA

- No utilice especímenes de cadáveres ni otros líquidos corporales.
- Se recomienda etiquetar los especímenes tanto con la hora de la recogida como con la hora de la última administración del fármaco.
- El instrumento no puede comprobar el tipo de espécimen utilizado. Por lo tanto, el usuario tiene la responsabilidad de comprobar que se haya utilizado el tipo de espécimen adecuado para este ensayo.

Condiciones de los especímenes

- No utilizar:
 - especímenes inactivados con calor
 - especímenes con contaminación microbiana evidente
- Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables para evitar la contaminación cruzada.

Preparación para el análisis

- Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de especímenes.

Prepare los especímenes congelados como se indica a continuación:

- Antes de mezclarlos, los especímenes congelados deben descongelarse por completo.
- Mezcle bien los especímenes descongelados en un agitador tipo Vortex a baja velocidad o invirtiéndolos 10 veces.
- Compruebe visualmente los especímenes. Si observa capas o estratificación, mezcle hasta que los especímenes sean visiblemente homogéneos.
- Si los especímenes no se mezclan bien, se pueden obtener resultados incoherentes.

Para la preparación, siga las instrucciones del Procedimiento de pretratamiento manual del apartado PROCEDIMIENTO en estas instrucciones de uso.

Almacenamiento de los especímenes

Tipo de espécimen	Temperatura	Tiempo máximo de almacenamiento
Sangre	2 a 8 °C	7 días ²⁶

Si el análisis se retrasa más de 7 días, almacénelos congelados a una temperatura igual o inferior a -10 °C.

La recuperación del tacrolimus en especímenes de sangre congelados se ha comunicado que es > 90 % a los 6 meses, pero a los 9 meses hay una pérdida del 46 %.¹

Después de descongelarlos, debe mezclar bien los especímenes para garantizar la reproducibilidad de los resultados.

Evite realizar múltiples ciclos de congelación y descongelación. Una vez finalizado el análisis, deseche lo que quede de las muestras pretratadas. Los análisis con Alinity i Tacrolimus no se pueden repetir, sin repetir el Procedimiento de pretratamiento manual descrito en el apartado PROCEDIMIENTO de estas instrucciones de uso.

Transporte de los especímenes

Los especímenes se deben empaquetar y etiquetar de acuerdo con las normativas vigentes que rigen el transporte de especímenes clínicos y sustancias infecciosas.

PROCEDIMIENTO

Materiales suministrados

- 09P42 Alinity i Tacrolimus Reagent Kit (equipo de reactivos)

Materiales necesarios pero no suministrados

- Alinity i Tacrolimus assay file (fichero del ensayo)
- 09P4240 Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent (reactivo de precipitación para sangre)
- 1P06 Transplant Pretreatment Tubes (tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores)
- 09P4201 Alinity i Tacrolimus Calibrators (calibradores)
- Controles comercializados que contienen tacrolimus
- Agitador tipo Vortex
- Microcentrífuga de laboratorio
- Tubos de centrífuga de polipropileno compatibles con microcentrífugas de laboratorio
- Alinity Pre-Trigger Solution (solución preactivadora)
- Alinity Trigger Solution (solución activadora)
- Alinity i-series Concentrated Wash Buffer (tampón de lavado concentrado)
- Micropipetas de precisión
- Puntas de pipeta
- Dispensador de precisión o equivalente
- Combipips o equivalente para el dispensador de precisión

Si desea información sobre los materiales necesarios para el funcionamiento del instrumento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 1.

Si desea información sobre los materiales necesarios para los procedimientos de mantenimiento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9.

Procedimiento de pretratamiento manual

El ensayo Alinity i Tacrolimus requiere un pretratamiento manual de todos los especímenes de sangre de pacientes, de los calibradores Alinity i Tacrolimus y de los controles comercializados.

Utilice únicamente Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent (reactivo de precipitación para sangre, 09P4240).

Una vez iniciado el Procedimiento de pretratamiento manual, se deben realizar inmediatamente todos los pasos.

Nota: en el caso de que el espécimen se deba diluir, la dilución debe realizarse antes de iniciar el pretratamiento manual. Consulte el apartado Procedimientos para la dilución de las muestras en estas instrucciones de uso.

Advertencia: solo se pueden utilizar tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores (1P06) para el pretratamiento de las muestras de tacrolimus que se vayan a procesar con el analizador Alinity i. La fiabilidad de los resultados de otros ensayos Alinity puede verse afectada si no se utilizan tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores con el ensayo Alinity i Tacrolimus.

Advertencia: todas las muestras pretratadas (especímenes, calibradores o controles) se deben analizar una vez decantadas en tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores en el transcurso de 30 minutos y se deben cargar en el analizador Alinity i. Todas las muestras analizadas con Alinity i Tacrolimus se deben cargar con prioridad. De esta manera se evita la evaporación de las muestras, cuyos efectos podrían influir en los resultados del ensayo. No cargue más de 100 muestras de tacrolimus en el analizador Alinity i a la vez. Si desea información sobre la carga de muestras con prioridad, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Nota: en la biblioteca técnica de www.corelaboratory.abbott o a través del Centro de Asistencia Técnica de Abbott puede obtener una guía de pretratamiento de muestras para el ensayo Tacrolimus, en la que se describen los pasos del pretratamiento.

Procedimiento de pretratamiento manual

Atención: para obtener resultados óptimos con el ensayo Alinity i Tacrolimus, se deben realizar exactamente los pasos del pretratamiento manual que se describen a continuación.

1. **Mezcle** bien cada muestra (espécimen, calibrador o control) invirtiendo delicadamente el frasco entre 5 y 10 veces. Los especímenes de sangre más antiguos pueden requerir más tiempo para mezclarlos. Se recomienda observar los especímenes para asegurar que se hayan mezclado adecuadamente.
2. **Pipeteo con precisión 200 µL** de cada muestra en un tubo de microcentrífuga o en un tubo de centrífuga equivalente de polipropileno (p. ej., con el fondo redondo) inmediatamente después de mezclar. Utilice un tubo diferente para cada muestra.

Nota: debe utilizar una punta de pipeta nueva cada vez que aspire 200 µL. No limpie la punta de la pipeta. No sobreaspire. No reutilice las puntas de pipeta para los replicados. No se recomienda el uso de pipetas con émbolo de desplazamiento directo, la práctica de humedecer la punta de la pipeta, ni la técnica de pipeteo inverso, ya que se pueden generar códigos de error e incrementar la imprecisión del ensayo.

- 3a. **Ajuste** un dispensador de precisión (pipeta de repetición) para dispensar 200 µL. **Llene** el dispensador con una cantidad de volumen suficiente de reactivo de precipitación para sangre Alinity i Tacrolimus del frasco con etiqueta azul.

Purgue las burbujas de aire del dispensador desechando una pequeña cantidad del reactivo de precipitación en un envase de residuos adecuado.

Nota: para evitar pérdidas, no deje una pipeta de repetición cargada en la mesa de trabajo del laboratorio. El reactivo de precipitación para sangre Alinity i Tacrolimus es muy volátil. Cierre bien el frasco cuando no lo utilice para evitar la evaporación.

- 3b. **Añada 200 µL** de reactivo de precipitación para sangre Alinity i Tacrolimus en el contenido del primer tubo de centrífuga tocando con la punta de la pipeta de dispensación la pared del tubo.

Advertencia: cada tubo se debe tapar y mezclar inmediatamente en un agitador tipo Vortex después de añadir el reactivo de precipitación para sangre Alinity i Tacrolimus y antes de añadir dicho reactivo a los siguientes tubos.

- 3c. **Tape** el primer tubo y agítelo **inmediatamente** en un agitador tipo Vortex.
- 3d. **Mezcle en un agitador tipo Vortex** vigorosamente de **5 a 10** segundos. Utilice la potencia máxima del agitador tipo Vortex.

Advertencia: si no se agitan los tubos inmediatamente después de añadir el reactivo de precipitación para sangre Alinity i Tacrolimus, se pueden obtener resultados erróneos.

Nota: compruebe visualmente cada tubo para asegurarse de que la mezcla de la muestra con el reactivo de precipitación es uniforme, homogénea y sin grumos.

No deben quedar partes de muestra sin mezclar en el fondo del tubo. Si las hubiera, mézclelas invirtiendo el tubo y golpeando el fondo y, a continuación, vuelva a mezclar la muestra con el agitador tipo Vortex. La obtención de partes sin mezclar indica que el proceso de mezcla inicial en el agitador tipo Vortex no se hizo correctamente. Agite los tubos inmediatamente en el agitador tipo Vortex para minimizar la formación de agregados. No todos los agitadores tipo Vortex consiguen una mezcla adecuada.

Repita el proceso de “adición, tapado y mezcla en el agitador tipo Vortex” para cada muestra. Para cada tubo, utilice un tiempo de mezcla adecuado y complete el proceso de “adición, tapado y mezcla en el agitador tipo Vortex” antes de seguir con el tubo siguiente. **No dispense el reactivo de precipitación para sangre Alinity i Tacrolimus en todos los tubos a la vez.** Cada tubo **se debe** tapar y mezclar en un agitador tipo Vortex inmediatamente después de añadirle el reactivo de precipitación para sangre Alinity i Tacrolimus antes de añadir dicho reactivo a los siguientes tubos.

4. **Cargue** cada tubo en una microcentrífuga procurando mantener equilibrado el rotor. Si es necesario, se puede añadir un tubo para el equilibrado. Solo se puede centrifugar un número par de tubos a la vez.

Centrifugue los tubos durante un mínimo de 4 minutos a una FCR (fuerza centrífuga relativa) > 9500 x g o a 38 500 g-minutos.

5. **Retire** cada tubo de la centrífuga y **compruebe** la presencia de un sedimento bien formado y de un sobrenadante claro.

6. **Destape** cada tubo y **decante** (vierta) el sobrenadante en el **tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores**, cuando el analizador Alinity i esté listo para cargar las muestras.

Advertencia: no toque el sedimento. **No pipetee el sobrenadante** para evitar cualquier alteración del sedimento.

Nota: utilice un tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores diferente para cada muestra.

Advertencia: solo se pueden utilizar tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores (número de referencia: 1P06) para el pretratamiento de las muestras de tacrolimus que se vayan a procesar con el analizador Alinity i. La fiabilidad de los resultados de otros ensayos Alinity puede verse afectada si no se utilizan tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores con el ensayo Alinity i Tacrolimus.

Advertencia: todas las muestras pretratadas (especímenes, calibradores o controles) se deben analizar una vez decantadas en los tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores en el transcurso de 30 minutos y se deben cargar en el analizador Alinity i. Todas las muestras Alinity i Tacrolimus se deben cargar con prioridad. Al cargar las muestras con prioridad se evita la evaporación, cuyos efectos podrían influir en los resultados del ensayo. No cargue más de 100 muestras de tacrolimus en el analizador Alinity i a la vez. Si desea más información sobre la carga de muestras con prioridad, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

7. **Agite** el tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores en un agitador tipo Vortex de **5 a 10** segundos.

8. **Traslade** el tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores a la gradilla de muestras Alinity.

Nota: asegúrese de que el tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores toque el fondo de la gradilla al colocarlo.

Una vez finalizado el análisis, deseche lo que quede de las muestras pretratadas. Los análisis con Alinity i Tacrolimus no se pueden repetir, sin repetir también el Procedimiento de pretratamiento manual.

Procedimiento del ensayo

Si desea una descripción detallada sobre cómo procesar un ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

- Si utiliza tubos primarios o con alícuotas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 4 para asegurar que haya suficiente espécimen.
- Para reducir los efectos de la evaporación, asegúrese de que haya el volumen adecuado en la copa de muestra antes de realizar el ensayo.
- No se pueden analizar más de 3 replicados del mismo tubo de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores.
 - **Todas las muestras pretratadas (especímenes, calibradores o controles) se deben analizar una vez decantadas en tubos de pretratamiento para técnicas de inmunosupresores en el transcurso de 30 minutos y se deben colocar en el analizador Alinity i.**
 - **Todas las muestras analizadas con Alinity i Tacrolimus se deben cargar con prioridad. De esta manera se evita la evaporación de las muestras, cuyos efectos podrían influir en los resultados del ensayo. No cargue más de 100 muestras de tacrolimus en el analizador Alinity i a la vez. Si desea información sobre la carga de muestras con prioridad, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.**
- Consulte las instrucciones de uso del calibrador Alinity i Tacrolimus para información sobre la preparación y el uso.
- Para información general sobre el funcionamiento del analizador, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.
- Para garantizar un funcionamiento óptimo, es importante realizar los procedimientos de mantenimiento habituales descritos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 9. El mantenimiento podrá ser más frecuente si los procedimientos de su laboratorio así lo requieren.

Procedimientos para la dilución de las muestras

Las muestras con una concentración de tacrolimus superior a 30.0 ng/mL (37.3 nmol/L) se señalarán con una alerta tipo "> 30.0 ng/mL" (> 37.3 nmol/L) y se pueden diluir con el procedimiento de dilución manual.

Procedimiento de dilución manual

Dilución recomendada: 1:2

Añada 150 µL de muestra a 150 µL de calibrador A Alinity i Tacrolimus y, a continuación, continúe con el procedimiento de pretratamiento manual descrito en el apartado PROCEDIMIENTO de estas instrucciones de uso.

El usuario debe introducir el factor de dilución en la pestaña Muestra o Control de la pantalla Crear petición. El sistema utiliza este factor de dilución para calcular automáticamente la concentración de la muestra y comunicar el resultado.

El resultado debe ser > 3.0 ng/mL (> 3.7 nmol/L) antes de aplicar el factor de dilución.

Si el usuario no introduce el factor de dilución, se debe multiplicar manualmente el resultado por el factor de dilución correspondiente antes de comunicar dicho resultado. Si el resultado de una muestra diluida es inferior a 3.0 ng/mL (3.7 nmol/L), no comunique el resultado. Repita el ensayo utilizando una dilución adecuada.

Si desea información detallada sobre la petición de diluciones, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Calibración

Si desea instrucciones sobre la realización de una calibración, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Cada control del ensayo se debe analizar para evaluar la calibración del ensayo.

Una vez que la calibración del ensayo haya sido aceptada y almacenada, no es necesario calibrar de nuevo cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:

- Se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo.
- Los resultados del control de calidad diario se encuentren fuera de los límites de control de calidad estadísticos utilizados para monitorizar y controlar el funcionamiento del sistema, como se describe en el apartado Procedimientos de control de calidad de estas instrucciones de uso.
 - Si los límites de control de calidad determinados por métodos estadísticos no están disponibles, la frecuencia de calibración no debe superar los 30 días.

Es posible que tenga que calibrar de nuevo este ensayo una vez realizado el mantenimiento de componentes o subsistemas importantes o tras la realización de procedimientos del Servicio Técnico.

Procedimientos de control de calidad

El requisito de control de calidad recomendado para el ensayo Alinity i Tacrolimus es el análisis de una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración cada 24 horas, cada día de su uso.

Se pueden analizar controles adicionales de acuerdo con las normativas vigentes y los criterios de control de calidad de su laboratorio. Para establecer límites de control estadísticos, cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados e intervalos de valores aceptables para cada lote de controles nuevo y para cada control de diferente concentración clínicamente relevante. Para ello, se puede analizar un mínimo de 20 replicados durante varios días (de 3 a 5 días) y utilizar los resultados obtenidos para establecer la media esperada (valor diana) y la variabilidad sobre esta media (intervalo de valores aceptables) para el laboratorio. Entre las causas de variaciones que se pueden dar y que se deben incluir en este estudio para que sea representativo del funcionamiento futuro del sistema se incluyen:

- Diversas calibraciones almacenadas
- Diversos lotes de reactivos
- Diversos lotes de calibradores
- Diferentes módulos de procesamiento (si procede)
- Datos recogidos en diferentes momentos del día

Consulte las recomendaciones generales publicadas sobre los controles de calidad, por ejemplo, el protocolo C24-A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) u otras directrices relacionadas.²⁷

- Si se requiere una monitorización de los controles más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por su laboratorio, los resultados de las muestras se considerarán dudosos. Siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Puede ser necesario calibrar de nuevo. Para información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 10.
- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados del control de calidad y los criterios de aceptación.

Los controles comercializados se deben utilizar según las directrices y las recomendaciones del fabricante del control. Los intervalos de valores aceptables proporcionados en las instrucciones de uso de los controles se deben usar sólo con fines orientativos.

Para el material de control utilizado, el laboratorio debe asegurarse de que la matriz del material de control sea adecuada para su uso con el ensayo según lo establecido en las instrucciones de uso del ensayo.

Guía para el control de calidad

Consulte la publicación "Basic QC Practices" del Dr. James O Westgard, para obtener directrices sobre prácticas de control de calidad en el laboratorio.²⁸

Verificación de las especificaciones analíticas del ensayo

Si desea más información sobre los protocolos de verificación de las especificaciones analíticas del ensayo, consulte Verificación de las especificaciones analíticas de los ensayos en el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

RESULTADOS

Cálculo

El ensayo Alinity i Tacrolimus utiliza un método de cálculo de datos de ajuste a una curva logística de 4 parámetros (4PLC, Y ponderado) para generar la calibración y obtener los resultados.

Alertas

Para algunos resultados puede aparecer información en la columna de alertas. Si desea una descripción de las alertas que pueden aparecer en esta columna, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Intervalo de medida

El intervalo de medida se define como el intervalo de valores en ng/mL (nmol/L) que se ajusta a los límites establecidos para un funcionamiento aceptable en cuanto a la linealidad, la imprecisión y el sesgo.

El intervalo de medida del ensayo Alinity i Tacrolimus es de 2.0 a 30.0 ng/mL (2.5 a 37.3 nmol/L).

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Los resultados se deben utilizar junto con otros datos; p. ej., síntomas, resultados obtenidos con otros análisis e impresiones clínicas.
- Si los resultados de tacrolimus no son coherentes con los datos clínicos, se recomienda realizar análisis adicionales.
- La concentración de tacrolimus en un espécimen dado, determinada con ensayos de fabricantes distintos, puede variar debido a las diferencias en los métodos de ensayo y a la especificidad de los reactivos.
- **Los inmunoanálisis son inespecíficos y presentan reactividad cruzada con los metabolitos. En el caso de que falle la eliminación del tacrolimus (por ejemplo durante una colestasis), se pueden acumular metabolitos del tacrolimus. El inmunoanálisis puede sobreestimar la concentración de tacrolimus. En esos casos, se debe considerar el uso de un ensayo específico (por ejemplo: cromatografía líquida y espectrometría de masas/ espectrometría de masas [LC/MS/MS]).** Para obtener información sobre los cálculos de la reactividad cruzada ARCHITECT Tacrolimus con algunos metabolitos del tacrolimus, consulte el apartado Especificidad en CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO de estas instrucciones de uso. Consulte el apartado Comparación de métodos en CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO de estas instrucciones de uso para obtener datos orientativos sobre la comparación de los resultados de pacientes obtenidos con el ensayo ARCHITECT Tacrolimus y un método LC/MS/MS.
- Los anticuerpos heterófilos presentes en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoanálisis *in vitro*. Las muestras de pacientes habitualmente en contacto con animales o con productos procedentes de suero animal pueden ser propensas a esta interferencia y dar valores anómalos. Para fines diagnósticos puede ser necesaria información adicional.²⁹

- Los especímenes de pacientes que hayan recibido preparados a base de anticuerpos monoclonales de ratón con fines diagnósticos o terapéuticos pueden contener anticuerpos humanos antiratón (HAMA).^{30, 31} Estos especímenes pueden dar valores anómalos al analizarlos con equipos de ensayo (tales como Alinity i Tacrolimus) que utilicen anticuerpos monoclonales de ratón.³⁰

VALORES ESPERADOS

Se recomienda que cada laboratorio determine su propio intervalo de valores de referencia basado en las características específicas de la población y la localidad.

PRECAUCIÓN: no existe ningún intervalo terapéutico firmemente establecido para tacrolimus en sangre. La complejidad del estado clínico, las diferencias individuales de sensibilidad frente a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos del tacrolimus, la administración simultánea de otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el trasplante y otros factores contribuyen a que difieran las concentraciones de tacrolimus en sangre consideradas como óptimas. Por lo tanto, los valores individuales de tacrolimus no deben ser utilizados como único indicador para modificar la pauta terapéutica, y cada paciente se debe evaluar clínicamente antes de introducir cambios en las pautas terapéuticas. Cada usuario debe establecer sus propios intervalos sustentados en la experiencia clínica.

Los intervalos terapéuticos varían en función del análisis comercializado utilizado, por lo que se deben establecer en cada caso particular. Los valores obtenidos con diferentes métodos de ensayo no se pueden utilizar indistintamente debido a las diferencias en los métodos de ensayo y a la reactividad cruzada con los metabolitos; tampoco se deben aplicar factores de corrección. Por ello se recomienda utilizar un mismo ensayo para el seguimiento de los pacientes.

Según el Documento de consenso, el intervalo terapéutico de tacrolimus no está claramente definido, no obstante las concentraciones valle esperadas en sangre a las 12 horas están en el intervalo entre 5 y 20 ng/mL en la fase inicial después del trasplante. Concentraciones más altas se relacionan con un aumento en la incidencia de efectos adversos. Las concentraciones valle a las 24 horas son un 33-50 % inferiores a las concentraciones valle correspondientes a las 12 horas.¹

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

En este apartado se proporcionan datos orientativos del rendimiento. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos. El analizador Alinity i y ARCHITECT i System utilizan los mismos reactivos y cocientes muestra/reactivo.

Salvo que se especifique de otro modo, todos los estudios se realizaron en el analizador Alinity i.

Imprecisión

Imprecisión intralaboratorio

Se realizó un estudio según el protocolo EP05-A3 del CLSI.³² Se realizaron análisis utilizando 1 lote de equipo de reactivos Alinity i Tacrolimus, 1 lote de calibradores Alinity i Tacrolimus, 1 lote de controles comercializados y 1 instrumento. Se analizaron 3 controles y 5 paneles de sangre humana en un mínimo de 2 replicados, 2 veces al día, durante 20 días.

Muestra	n	Media (ng/mL) (µg/L)	Intraserial (repetibilidad)		Intralaboratorio (total) ^a	
			D.E.	%CV	D.E.	%CV
Nivel 1	80	4.9	0.13	2.7	0.13	2.8
Nivel 2	80	9.2	0.25	2.7	0.25	2.7
Nivel 3	80	16.8	0.59	3.5	0.64	3.8
Panel 1	80	6.0	0.16	2.7	0.17	2.9
Panel 2	80	14.4	0.34	2.4	0.41	2.8
Panel 3	80	4.8	0.14	2.8	0.15	3.2
Panel 4	80	9.7	0.24	2.4	0.27	2.8
Panel 5	80	21.2	0.55	2.6	0.57	2.7

Muestra	n	Media (nmol/L)	Intraserial (repetibilidad)		Intralaboratorio (total) ^a	
			D.E.	%CV	D.E.	%CV
Nivel 1	80	6.1	0.17	2.8	0.17	2.8
Nivel 2	80	11.4	0.31	2.7	0.32	2.8
Nivel 3	80	20.9	0.74	3.5	0.80	3.8
Panel 1	80	7.4	0.20	2.8	0.22	3.0
Panel 2	80	17.9	0.44	2.5	0.52	2.9
Panel 3	80	6.0	0.17	2.9	0.19	3.2
Panel 4	80	12.0	0.29	2.4	0.34	2.8
Panel 5	80	26.3	0.68	2.6	0.71	2.7

^a Incluye la variabilidad intraserial, interserial e interdiaria.

Exactitud en la recuperación

Se realizaron análisis utilizando 1 lote de equipo de reactivos Alinity i Tacrolimus, 1 lote de calibradores Alinity i Tacrolimus, 1 lote de controles comercializados y 1 instrumento. A 40 especímenes de sangre humana recogida con EDTA se les añadieron concentraciones conocidas de tacrolimus hasta 4 concentraciones esperadas dentro del intervalo de medida. La concentración de tacrolimus se determinó utilizando el ensayo Alinity i Tacrolimus y se calculó el porcentaje de recuperación de cada conjunto de muestras.

Conjunto de muestras	n	Intervalo de concentración endógena (ng/mL)	Intervalo de concentración de tacrolimus añadida (ng/mL)	Intervalo de concentración medida (ng/mL)	Intervalo de recuperación (%)
2	10	< 1.2 - 4.0	5.5 - 8.8	8.2 - 10.1	93.5 - 111.3
3	10	3.9 - 7.3	9.3 - 11.2	14.1 - 16.9	87.1 - 104.8
4	9	< 1.2 - 6.9	13.6 - 19.5	17.5 - 19.6	85.7 - 100.3

Recuperación media = 99.4 %

$$\text{Recuperación (\%)} = \frac{\text{Concentración medida} - \text{Concentración endógena}}{\text{Concentración de tacrolimus añadida}} \times 100$$

Límites inferiores de medida

Se realizó un estudio según el protocolo EP17-A2 del CLSI.³³ Se realizaron análisis usando 3 lotes de equipo de reactivos Alinity i Tacrolimus en cada uno de los 2 instrumentos durante un mínimo de 3 días. Los valores máximos observados de límite del blanco (L_B), límite de detección (L_D) y límite de cuantificación (L_Q) se resumen a continuación.

	ng/mL (µg/L)	nmol/L
L_B ^a	0.4	0.5
L_D ^b	0.6	0.7
L_Q ^c	1.2	1.5

^a El L_B representa el percentil 95 de $n \geq 60$ replicados de muestras con cero analito.

^b El L_D representa la concentración mínima a la que se puede detectar el analito con una probabilidad del 95 % según $n \geq 60$ replicados de muestras con concentración baja de analito.

^c El L_Q se determinó con $n \geq 60$ replicados de muestras con concentración baja de analito y se define como la concentración más baja en la que se cumple el criterio de imprecisión máxima permisible expresada como un CV del 20 %.

Linealidad

Se realizó un estudio según el protocolo EP06-A del CLSI.³⁴

Este ensayo es lineal a lo largo del intervalo de medida de 2.0 a 30.0 ng/mL (2.5 a 37.3 nmol/L).

Especificidad

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

Se realizó un estudio con el ensayo ARCHITECT Tacrolimus según el protocolo EP07-A2 del CLSI.³⁵ Se añadió tacrolimus a alícuotas de especímenes de sangre hasta conseguir valores esperados entre 5 y 22 ng/mL. A estos especímenes se les añadieron soluciones de sustancias con reactividad cruzada. En la tabla siguiente se resumen los datos de este estudio.

Se analizaron con el ensayo ARCHITECT Tacrolimus metabolitos de tacrolimus que se habían detectado en especímenes de sangre humana. No se han definido las concentraciones fisiológicas de los metabolitos de tacrolimus en especímenes de sangre ni la relevancia clínica de estos metabolitos de tacrolimus.

No existen metabolitos de tacrolimus purificados comercializados para la realización de análisis de reactividad cruzada. Los metabolitos de tacrolimus se prepararon *in vitro* por incubación de tacrolimus con microsomas de hígado obtenidos de ratas tratadas con fenobarbital en presencia de sistemas generadores de NADPH en condiciones aerobias o por biotransformación incubando tacrolimus con un actinomiceto. Se aislaron y se identificaron los metabolitos oxidativos que se formaron en el medio de reacción. Las muestras purificadas se analizaron por el método de HPLC, espectrometría de masas y espectroscopia de NMR.

Metabolito ^b	Conc. añadida (ng/mL)	Exceso de conc. media detectada (ng/mL, n=5)	Reactividad cruzada (%) ^a
M-I (13-O-demetil tacrolimus)	10	0.8	8
M-II (31-O-demetil tacrolimus)	10	9.4	94
M-III (15-O-demetil tacrolimus)	10	4.5	45
M-IV (12 hidroxitacrolimus)	10	0.8	9

^a La reactividad cruzada se calcula según la interferencia producida en las mediciones de tacrolimus en los especímenes de sangre.

^b No se ha evaluado el posible efecto de los metabolitos M-V a M-VIII en el funcionamiento del ensayo.

Interferencias

Estos estudios se realizaron en ARCHITECT i System.

Se realizó un estudio según el protocolo EP07-A2 del CLSI³⁵ para el ensayo ARCHITECT Tacrolimus.

Fármacos con capacidad de interferir

A especímenes de sangre con concentraciones de tacrolimus entre 4.9 y 19.8 ng/mL se les añadieron los siguientes fármacos con capacidad de interferir. La recuperación media observada durante el estudio fue del 95 % al 104 %.

Compuesto	Concentración	Compuesto	Concentración
Paracetamol	20 mg/dL	Sulfato de kanamicina B	6 mg/dL
Aciclovir	3.2 µg/mL	Ketoconazol	50 µg/mL
Alopurinol	5 mg/dL	Labetalol	17.1 µg/mL
Amikacina*2H ₂ O	15 mg/dL	Lidocaina	6 mg/dL
Anfotericina B	5.8 µg/mL	Lovastatina	20 µg/mL
Apresolina	100 µg/mL	Minoxidil	60 µg/mL
Azatioprina	1 mg/dL	Ácido micofenólico	500 µg/mL
Bromocriptina	8 µg/mL	Glucuronido del ácido micofenólico	1800 µg/mL
Carbamazepina	12 mg/dL	N-acetil-procainamida	12 mg/dL
Cefalosporina	100 µg/mL	Nadolol	1.2 µg/mL
Cloranfenicol	25 mg/dL	Nicardipina	0.5 µg/mL
Cloroquina	1.5 µg/mL	Penicilina G Na ⁺	100 µg/mL
Cimetidina	10 mg/dL	Fenobarbital	15 mg/dL
Ciprofloxacina	7.4 µg/mL	Fenitoína	10 mg/dL

Compuesto	Concentración	Compuesto	Concentración
Clonidina	0.01 µg/mL	Prazosina	25 µg/mL
Colchicina	0.09 µg/mL	Prednisolona	100 µg/mL
Cortisona	1.2 µg/mL	Prednisona	100 µg/mL
Ciclosporina	3200 ng/mL	Primidona	10 mg/dL
Digitoxina	80 ng/mL	Probucof	600 µg/mL
Digoxina	4.8 ng/mL	Procainamida	10 mg/dL
Diltiazem	60 µg/mL	Propranolol	0.5 mg/dL
Disopiramida	3 mg/dL	Quinidina	5 mg/dL
Eritromicina	20 mg/dL	Ranitidina	20 mg/dL
Fluconazol	30 µg/mL	Rifampina	5 mg/dL
Flucitosina	40 µg/mL	Sirolimus	60 ng/mL
Furosemida	2 mg/dL	Espectinomocina	100 µg/mL
Ganciclovir	1000 µg/mL	Ticlopidina	150 µg/mL
Gemfibrozil	100 µg/mL	Tobramicina	2 mg/dL
Gentamicina	12 mg/dL	Trimetoprim	40 µg/mL
Hidrocortisona	1.2 µg/mL	Ácido valproico	50 mg/dL
Itraconazol	50 µg/mL	Vancomicina	6 mg/dL
Sulfato de kanamicina A	6 mg/dL	Verapamilo	10 µg/mL

Sustancias endógenas con capacidad de interferir

A especímenes de sangre con concentraciones de tacrolimus entre 5.5 y 18.0 ng/mL se les añadieron las siguientes sustancias endógenas con capacidad de interferir. La recuperación media observada durante el estudio fue del 96 % al 105 %.

Sustancia con capacidad de interferir	Concentración
Triglicéridos	800 mg/dL
Hematocrito	≤ 25 %, ≥ 55 %
Bilirrubina	40 mg/dL
Proteínas totales	3 g/dL
Proteínas totales	12 g/dL
Colesterol	500 mg/dL
Ácido úrico	20 mg/dL

Situaciones clínicas con capacidad de interferir

El ensayo ARCHITECT Tacrolimus se evaluó con especímenes con HAMA y factor reumatoide (FR) para evaluar la especificidad clínica. Se evaluaron 5 especímenes positivos para HAMA y 5 especímenes positivos para FR con el fin de establecer el porcentaje de recuperación añadiendo a cada espécimen 2 concentraciones de tacrolimus entre 7.1 y 20.0 ng/mL. Los resultados de la recuperación media (%) se resumen en la tabla siguiente.

Situaciones clínicas	Número de especímenes	Recuperación media (%)
HAMA	10	97
FR	10	99

Comparación de métodos

Alinity i Tacrolimus respecto a ARCHITECT Tacrolimus

Se realizó un estudio según el protocolo EP09-A3 del CLSI utilizando el método de regresión Passing-Bablok.³⁶

	Unidades	n	Coeficiente de correlación en el origen		Intervalo de concentración	
			Pendiente	Ordenada		
Alinity i Tacrolimus respecto a ARCHITECT Tacrolimus	Sangre (µg/L)	118	0.99	-0.21	1.06	2.4 - 26.7
	nmol/L	118	0.99	-0.23	1.06	3.0 - 33.2

ARCHITECT Tacrolimus respecto a LC/MS/MS

Este estudio se realizó en ARCHITECT i System.

Se realizó un estudio para comparar el ensayo ARCHITECT Tacrolimus con LC/MS/MS utilizando especímenes de sangre humana recogidos con EDTA obtenidos de pacientes con trasplante de hígado y de riñón y en tratamiento con tacrolimus. Se realizó un análisis de regresión según el método Passing-Bablok.³⁷

				Ordenada en el	Pendiente	Intervalo de
	Unidades	n	Coefficiente de correla- ción	origen (IC del 95 %)	(IC del 95 %)	concentración
ARCHITECT Sangre	ng/mL	125	0.92	0.22	1.07	LC/MS/MS:
Tacrolimus recogi- respecto a da con LC/MS/MS EDTA				(0.02 a 0.48)	(1.01 a 1.12)	1.78 - 19.20 ARCHITECT: 2.1 - 14.8

BIBLIOGRAFÍA

- Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, et al. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995;17(6):606-614.
- Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, et al. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62(7):900-905.
- Porayko MK, Gonwa TA, Klintmalm GB, et al. Comparing nephrotoxicity of FK506 and cyclosporine regimens after liver transplantation: preliminary results from US Multicenter Trial. *Transplant Proc* 1995;27(1):1114-1116.
- Laskow DA, Vincenti F, Neylan J, et al. Phase II FK506 multicenter concentration control study: one-year follow-up. *Transplant Proc* 1995;27(1):809-811.
- Yokoyama I, Uchida K, Fukao K, et al. FK506: long-term study in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27(1):818-821.
- Harding MW, Galat A, Uehling DE, et al. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. *Nature* 1989;341:758-760.
- Siekierka JJ, Hung SH, Poe M, et al. A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* 1989;341:755-757.
- McKeon F. When worlds collide: immunosuppressants meet protein phosphatases. *Cell* 1991;66:823-826.
- Ericzon BG, Ekqvist B, Groth CG, et al. Pharmacokinetics of FK506 during maintenance therapy in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(6):2275-2276.
- Venkataramanan R, Jain A, Warty VW, et al. Pharmacokinetics of FK506 following oral administration. A comparison of FK506 and cyclosporine. *Transplant Proc* 1991;23(1):931-933.
- Warty V, Zuckerman S, Venkataramanan R, et al. FK506 measurement: comparison of different analytical methods. *Ther Drug Monit* 1993;15(3):204-208.
- PROGRAF [package insert]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2006.
- Sattler M, Guengerich FP, Yun C-H, et al. Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and Rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 1992;20(5):753-761.
- Christians U, Kruse C, Kownatzki R, et al. Measurement of FK506 by HPLC and isolation and characterization of its metabolites. *Transplant Proc* 1991;23(1):940-941.
- Christians U, Radeke HH, Kownatzki R, et al. Isolation of an immunosuppressive metabolite of FK506 generated by human microsome preparations. *Clin Biochem* 1991;24:271-275.
- Christians U, Braun F, Schmidt M, et al. Specific and sensitive measurement of FK506 and its metabolites in blood and urine of liver-graft recipients. *Clin Chem* 1992;38(10):2025-2032.
- Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, et al. Isolation, identification, and biological activities of oxidative metabolites of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone. *Drug Metab and Disposition* 1993;21(6):971-977.
- Winkler M, Wonigeit K, Undre N, et al. Comparison of plasma vs whole blood as matrix for FK506 drug level monitoring. *Transplant Proc* 1995;27(1):822-825.
- Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, et al. Adverse effects associated with the use of FK506. *Transplant Proc* 1991;23(6):3105-3108.
- Winkler M, Ringe B, Gerstenkorn C, et al. Use of FK506 for treatment of chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23(6):2984-2986.
- Hebert MF, Ascher NL, Lake JR, et al. Efficacy and toxicity of FK506 for the treatment of resistant rejection in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(6):3109-3110.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Annesley TM, Hunter BC, Fidler DR, et al. Stability of tacrolimus (FK506) and cyclosporin G in whole blood. *Ther Drug Monit* 1995;17(4):361-365.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
- Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.

- Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
- Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
- Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures: Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP07-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.
- Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21(11):709-720.

Nota sobre el formato de las cifras:

- Se utiliza un espacio como separador de miles (por ejemplo: 10 000 especímenes).
- Se utiliza un punto como separador entre la parte entera y la parte decimal de la cifra (por ejemplo: 3.12 %).

Símbolos utilizados

Símbolos ISO 15223	
	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contenido suficiente para
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
	Representante autorizado en la Unión Europea
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de lote
	Número de referencia
	Número de serie
Otros símbolos	
	Diluyente del ensayo
	Conjugado
	Contiene azida sódica. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
	Información de interés sólo para EE. UU.
	Inversiones completadas
	Micropartículas
	Producido para Abbott por
	Producto de EE. UU.
	Sólo para uso de médicos y personal sanitario o solicitado por ellos (únicamente aplicable a la clasificación en EE. UU.).

Alinity y ARCHITECT son marcas comerciales de Abbott Laboratories en varios países. El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064
USA



Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com

Revisado en agosto de 2019.

©2018, 2019 Abbott Laboratories

Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en mayo de 2019.

NOMBRE

Alinity i Tacrolimus Calibrators (calibradores, denominados también Tacrolimus Cals)

FINALIDAD DE USO

Los calibradores Alinity i Tacrolimus se utilizan para la calibración del analizador Alinity i en la determinación cuantitativa de tacrolimus en sangre humana.

Si desea más información, consulte las instrucciones de uso del reactivo Alinity i Tacrolimus y el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

CONTENIDO

CAL A se prepara con sangre humana procesada.

CAL B - **CAL F** se preparan con sangre humana procesada y contienen tacrolimus.

Conservantes: azida sódica y agentes antimicrobianos.

Los calibradores presentan las concentraciones siguientes:

Calibrador	Cantidad	CONC tacrolimus	
		(ng/mL / µg/L)	(nmol/L)
CAL A	1 x 9.0 mL ^a	0	0.0
CAL B	1 x 4.5 mL	3	3.7
CAL C	1 x 4.5 mL	6	7.5
CAL D	1 x 4.5 mL	12	14.9
CAL E	1 x 4.5 mL	20	24.9
CAL F	1 x 4.5 mL	30	37.3

^a El **CAL A** contiene volumen adicional para poder ser utilizado como diluyente de los especímenes con resultados fuera del intervalo (consulte el apartado Procedimientos para la dilución de las muestras de las instrucciones de uso del reactivo Alinity i Tacrolimus).

ESTANDARIZACIÓN

Los patrones internos de referencia para Alinity i Tacrolimus se fabrican utilizando tacrolimus en polvo (pureza ≥ 98.0 % como base anhidra). Los calibradores Alinity i Tacrolimus se preparan gravimétricamente y se comparan con estos patrones internos de referencia para cada concentración.

PRECAUCIONES

- **IVD**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- **Rx ONLY**

Precauciones de seguridad

-  **PRECAUCIÓN:** este producto contiene componentes de origen humano o potencialmente infecciosos. Consulte el apartado CONTENIDO de estas instrucciones de uso. Al no existir métodos de análisis que garanticen completamente la inocuidad de productos de origen humano o de microorganismos inactivados, todos los materiales de origen humano se deben considerar potencialmente infecciosos. Se recomienda manejar este producto y los especímenes humanos de acuerdo con las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.¹⁻⁴
- El material de origen humano utilizado en los calibradores A a F no es reactivo para el HBsAg, el RNA del VIH-1 o el antígeno del VIH-1, ni presenta reactividad de anticuerpos anti-VIH-1/VIH-2 ni anti-VHC.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a: CAL A - CAL F	
EUH208	Contiene metilisotiazolonas. Puede provocar una reacción alérgica.
Contiene azida sódica.	
EUH032	En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea información detallada sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 8.

PREPARACIÓN PARA EL USO

- Consulte el apartado Procedimiento de pretratamiento manual de las instrucciones de uso del reactivo Alinity i Tacrolimus para el pretratamiento de los calibradores.
- Este producto se puede utilizar inmediatamente para el pretratamiento tras la retirada de su almacenamiento entre 2 y 8 °C.
- Antes del pretratamiento, los calibradores se deben descongelar y mezclar completamente.

ALMACENAMIENTO

- Este producto se envía con nieve carbónica.
- No utilizar una vez transcurrida la fecha de caducidad.

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento	Instrucciones adicionales de almacenamiento
Sin abrir	2 a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	
Abierto	2 a 8 °C	Hasta la fecha de caducidad	Almacenar bien cerrado. Después de su uso, almacenar en el refrigerador.

FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

- Los lotes del calibrador se pueden configurar utilizando el código de barras de la etiqueta de la caja del calibrador.
- Si desea información sobre la configuración de los datos del calibrador, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 2.
- Para obtener instrucciones sobre el pedido y la carga de los calibradores en el instrumento, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE CALIDAD

Se debe analizar una única muestra de cada uno de los controles de diferente concentración para evaluar la calibración del ensayo. Asegúrese de que los valores de los controles del ensayo se encuentren dentro de los intervalos de valores aceptables especificados en las correspondientes instrucciones de uso de los controles.

Si desea información sobre la petición de controles, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 5.

Una vez que la calibración del ensayo haya sido aceptada y almacenada, no es necesario calibrar de nuevo cada vez que se analicen muestras, excepto cuando:

- Se utiliza un equipo de reactivos con un número de lote nuevo.
- Los resultados del control de calidad diario se encuentren fuera de los límites de control de calidad estadísticos utilizados para monitorizar y controlar el funcionamiento del sistema, como se describe en el apartado Procedimientos de control de calidad de las instrucciones de uso del reactivo correspondiente.
- Si los límites de control de calidad determinados por métodos estadísticos no están disponibles, la frecuencia de calibración no debe superar los 30 días.

Es posible que tenga que calibrar de nuevo este ensayo una vez realizado el mantenimiento de componentes o subsistemas importantes o tras la realización de procedimientos del Servicio Técnico.

Si desea más información, consulte las instrucciones de uso del reactivo del ensayo y el Manual de operaciones de Alinity ci-series.

INDICACIONES DE INESTABILIDAD O DESCOMPOSICIÓN

Si hay precipitados, signos visibles de fugas, turbidez o si la calibración no cumple con los requisitos establecidos en las instrucciones de uso correspondientes o con los criterios del Manual de operaciones de Alinity ci-series, o si los controles no cumplen con los requisitos establecidos, es posible que el producto sea inestable o se haya descompuesto.

BIBLIOGRAFÍA

- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.

Nota sobre el formato de las cifras:

- Se utiliza un espacio como separador de miles (por ejemplo: 10 000 especímenes).
- Se utiliza un punto como separador entre la parte entera y la parte decimal de la cifra (por ejemplo: 3.12 %).

Símbolos utilizados

Símbolos ISO 15223	
	Precaución
	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
	Representante autorizado en la Unión Europea
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de lote
	Número de referencia
Otros símbolos	
	Calibrador (A, B, C, D, E o F)
	Número de control
	Concentración
	Contiene azida sódica. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
	Información de interés sólo para EE. UU.
	Producido para Abbott por
	Producto de EE. UU.
	Sólo para uso de médicos y personal sanitario o solicitado por ellos (únicamente aplicable a la clasificación en EE. UU.).

Alinity es una marca comercial de Abbott Laboratories en varios países. El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.

 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064
USA

 Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580





Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com

Revisado en mayo de 2019.

©2018, 2019 Abbott Laboratories

Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent

Revisado en julio de 2019.

NOMBRE

Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent (reactivo de precipitación para sangre)

FINALIDAD DE USO

El reactivo de precipitación para sangre Alinity i Tacrolimus es para la extracción de tacrolimus de muestras (especímenes de sangre humana de pacientes, calibradores Alinity i Tacrolimus y controles) que se van a analizar en el analizador Alinity i.

Si desea más información, consulte las instrucciones de uso Alinity i Tacrolimus para ver las instrucciones de pretratamiento.

CONTENIDO

WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT contiene solución de sulfato de zinc en metanol y etilenglicol.

Reactivo	Cantidad
WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT	1 x 20.4 mL

PRECAUCIONES

- **IVD**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- **Rx ONLY**

Precauciones de seguridad

- **PRECAUCIÓN:** este producto requiere el manejo de especímenes humanos. Se recomienda considerar todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y manejarlos siguiendo las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens". En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2" u otras normativas equivalentes.¹⁻⁴

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a: WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT	
	
PELIGRO	Contiene metanol, etilenglicol y sulfato de zinc.
H225	Líquido y vapores muy inflamables.
H302	Nocivo en caso de ingestión.
H370	Provoca daños en los órganos.
H331	Tóxico en caso de inhalación.
H373	Puede provocar daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas.
H318	Provoca lesiones oculares graves.
H411	Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

Prevención	
P210	Mantener alejado del calor, de superficies calientes, de chispas, de llamas abiertas y de cualquier otra fuente de ignición. No fumar.
P233	Mantener el recipiente herméticamente cerrado.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas de protección.
P260	No respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
P264	Lavarse las manos concienzudamente tras la manipulación.
P273	Evitar su liberación al medio ambiente.
Respuesta	
P370+P378	En caso de incendio: utilizar CO2, polvo químico seco, arena seca o espuma resistente al alcohol para la extinción.
P303+P361+P353	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua/ ducharse.
P301+P330+P310	EN CASO DE INGESTIÓN: enjuagarse la boca. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico.
P308+P311	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico.
P304+P340	EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración.
P305+P351+P338	EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
P314	Consultar a un médico en caso de malestar.
P391	Recoger el vertido.
Almacenamiento	
P403+P235	Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener en lugar fresco.
Eliminación	
P501	Eliminar el contenido/el recipiente conforme a las normativas locales.

Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

Si desea información detallada sobre las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 8.

ALMACENAMIENTO

- Si se almacena y se maneja según las instrucciones, el reactivo se mantiene estable hasta la fecha de caducidad.
- No utilizar una vez transcurrida la fecha de caducidad.

	Temperatura de almacenamiento	Tiempo máximo de almacenamiento
Sin abrir	15 a 30 °C	Hasta la fecha de caducidad
Abierto	15 a 30 °C	Hasta la fecha de caducidad

BIBLIOGRAFÍA

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.

Nota sobre el formato de las cifras:

- Se utiliza un espacio como separador de miles (por ejemplo: 10 000 especímenes).
- Se utiliza un punto como separador entre la parte entera y la parte decimal de la cifra (por ejemplo: 3.12 %).

Símbolos utilizados

Símbolos ISO 15223	
	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad
	Representante autorizado en la Unión Europea
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de lote
	Número de referencia
Otros símbolos	
	Contiene metanol
	Información de interés sólo para EE. UU.
	Producido para Abbott por
	Producto de EE. UU.
	Sólo para uso de médicos y personal sanitario o solicitado por ellos (únicamente aplicable a la clasificación en EE. UU.).
	Reactivo de precipitación para sangre

Alinity es una marca comercial de Abbott Laboratories en varios países. El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.

 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064
USA

 Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
940 Crossroads Blvd.
Seguin, TX 78155
USA

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com

Revisado en julio de 2019.

©2018, 2019 Abbott Laboratories



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: RÓTULOS Y MANUALES PM 39-762

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.18 17:01:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.18 17:01:12 -03:00