

# Elecsys Tacrolimus

REF			SYSTEM
05889057190	05889057500	100	<b>cobas e 411</b> <b>cobas e 601</b> <b>cobas e 602</b>

## Español

### Información del sistema

Analizador **cobas e 411**: número de test 1070

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: código de aplicación 556

### Indicaciones de uso

Inmunoensayo *in vitro* para la determinación cuantitativa del tacrolimus en sangre total humana. El ensayo constituye una ayuda en el manejo de pacientes con trasplante cardíaco, hepático y renal bajo tratamiento con tacrolimus.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y **cobas e**.

### Características

El tacrolimus (también llamado FK506) es un antibiótico macrólido identificado en 1984 como producto de la actinobacteria *Streptomyces tsukubaensis* por un equipo japonés.<sup>1,2,3</sup> Los estudios realizados mostraron que el tacrolimus es 10-100 veces más potente que la ciclosporina en cuanto a la inhibición de diferentes respuestas inmunitarias.<sup>4</sup>

Se cree que el tacrolimus ejerce su principal efecto inmunosupresor inhibiendo la activación y proliferación de las células T. El tacrolimus intracelular forma un complejo con una inmunofilina llamada proteína fijadora de FK506 (FKBP-12). Este complejo inhibe posteriormente la actividad enzimática de la calcineurina.<sup>5</sup> Esta inhibición reduce la desfosforilación y la translocación nuclear del factor nuclear de células T activadas (NFAT), que regula la transcripción de diferentes citoquinas, como IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  e interferón- $\gamma$ , limitando de esta manera la activación y proliferación de los linfocitos.<sup>6,7,8,9,10</sup>

El tacrolimus es altamente lipofílico, siendo su absorción incompleta y variable. Una vez absorbido, el tacrolimus se une extensamente a proteínas y eritrocitos. El 99 % del fármaco en plasma se fija a la albúmina o a la  $\alpha$ -1-glucoproteína.<sup>11</sup>

La biodisponibilidad y el metabolismo del tacrolimus dependen fuertemente de la actividad de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450, así como de la glucoproteína-p, una bomba de salida que exhibe una variabilidad inter e intraindividual significativa de expresión y función.<sup>12,13,14</sup>

El tacrolimus presenta una elevada variabilidad intra e interpaciente y puede producir efectos secundarios potencialmente graves por dosis demasiado bajas o demasiado altas. Las concentraciones inadecuadas de tacrolimus pueden llevar al rechazo del órgano trasplantado. Las concentraciones altas pueden producir severos efectos adversos. Los principales efectos adversos asociados al tacrolimus son nefrotoxicidad, neurotoxicidad, trastornos gastrointestinales, diabetogénesis, hipertensión y complicaciones malignas.<sup>15,16</sup>

Desde hace muchos años, los estándares clínicos vigentes prevén el seguimiento farmacoterapéutico y la supervisión de las concentraciones administradas para mantener la exposición del paciente al fármaco dentro de un estrecho margen terapéutico contribuyendo de esta manera al tratamiento exitoso del paciente.<sup>16,17</sup> El seguimiento de la concentración mínima (C0) sigue sirviendo de guía para determinar las dosis individuales de tacrolimus, aunque se ha cuestionado la relación entre la concentración mínima y la respuesta clínica. El área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC0-12) se considera generalmente como el mejor marcador de la exposición aunque es costoso y poco práctico. Para evaluar la eficacia de estrategias alternativas a la C0 se requieren estudios prospectivos multicéntricos.<sup>16</sup>

### Principio del test

Precipitación manual:

Antes de realizar el test Elecsys Tacrolimus, las muestras, los calibradores y los controles deben **pretratarse** con el reactivo Elecsys ISD Sample Pretreatment.

El reactivo sirve para la lisis de las células, la extracción de tacrolimus y la precipitación de la mayoría de las proteínas sanguíneas. Tras centrifugar

las muestras **pretratadas**, se obtiene un sobrenadante con tacrolimus cuyos alícuotas se analizan con el test Elecsys Tacrolimus.

Principio de competición. Duración total del ensayo: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 35  $\mu$ L de muestra pretratada se incuba con un anticuerpo anti-tacrolimus marcado con biotina y un derivado de tacrolimus marcado con quelato de rutenio<sup>a)</sup>. Según la concentración de analito en la muestra y la formación del respectivo inmunocomplejo, los puntos de fijación del anticuerpo marcado son ocupados en parte por el analito de la muestra y en parte por el hapteno marcado con rutenio.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.

a) Complejo tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos está etiquetado como TCL.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpo anti-tacrolimus-S-biotina (tapa gris), 1 frasco, 10 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-tacrolimus (oveja) marcado con biotina 15  $\mu$ g/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.8; conservante.
- R2 Tacrolimus~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tapa negra), 1 frasco, 8 mL:  
Derivado de tacrolimus marcado con quelato de rutenio 4  $\mu$ g/L; tampón citrato 10 mmol/L, pH 3.3; conservante.

### Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

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



Advertencia

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

## Prevención:

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

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

P280 Llevar guantes de protección.

## Respuesta:

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

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

## Eliminación:

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

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

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

## Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

## Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el kit de reactivos Elecsys **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	84 días
en los analizadores	56 días

## Obtención y preparación de las muestras

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

Sangre total con EDTA di y tripotásico.

Las muestras recogidas en tubos con EDTA pueden conservarse hasta 5 días a 15-25 °C o 7 días a 2-8 °C antes de realizar el test. Si el análisis se retrasa más de 7 días, conservar las muestras congeladas a -20 °C ( $\pm 5$  °C) o a temperaturas inferiores hasta 6 meses. Congelar sólo una vez. Las muestras descongeladas deben mezclarse cuidadosamente para garantizar la consistencia de los resultados.

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

Mezclar las muestras descongeladas cuidadosamente de forma manual o en un agitador de rodillos o de balanceo. Examinar las muestras visualmente. Si se observa una sedimentación o estratificación, seguir mezclando hasta obtener una muestra homogénea.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Para el pretratamiento, las muestras, los calibradores y los controles deben tener una temperatura de 20-25 °C.

Manipular las muestras de pacientes con cuidado para evitar una contaminación cruzada. Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables.

**Las muestras pretratadas pueden conservarse en tubos cerrados hasta 4 horas a 20-25 °C.**

**Para evitar los efectos de evaporación, las muestras pretratadas deberían analizarse/medirse dentro de los 30 minutos después de abrir los viales y colocar las muestras en el analizador. Evitar retrasos entre la colocación y la medición de las muestras pretratadas para asegurar el margen de los 30 minutos de estabilidad.**

**En caso de repetición del test debe repetirse el proceso de pretratamiento manual.**

## Material suministrado

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

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 mL
- [REF] 05889065190, Tacrolimus CalSet para 6 x 1.0 mL
- [REF] 05889081190, PreciControl ISD para 3 x 3.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente de muestras o [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente de muestras
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Equipo usual de laboratorio
- Pipetas de precisión (utilizar exclusivamente pipetas de desplazamiento positivo para manipular el reactivo de pretratamiento de muestra ISD Sample Pretreatment reagent)
- Tubos de microcentrifuga (capacidad de 2.0 mL)
- Microcentrifuga (como mínimo 10000 g)
- Agitador vórtex
- Agitador de rodillos o de balanceo
- Analizador **cobas e**

Material adicional para el analizador **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua del depósito de lavado
- [REF] 11933159001, Adaptador para SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cubetas de reacción
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Material adicional para los analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y enjuagar tras cambio de reactivos
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL de solución detergente de detección
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos

# Elecsys Tacrolimus

- [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiales adicionales para todos los analizadores:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

## Pretratamiento manual de las muestras

Seguir los pasos descritos a continuación para pretratar los calibradores, los controles y/o las muestras. **Las notas técnicas forman parte imprescindible de las instrucciones y deben leerse detenidamente para cada paso del procedimiento.** Seguir los pasos 1 a 7 para pretratar los calibradores, controles y/o muestras.

Pasos	Notas técnicas
1. Atemperar todos los reactivos, calibradores, controles y muestras a 20-25 °C. Homogeneizar de forma suave pero minuciosa todos los calibradores, controles y muestras inmediatamente antes del uso.	No utilizar el vórtex. Los líquidos pueden mezclarse de forma manual o en un agitador de rodillos o de balanceo.  Los calibradores y controles son hemolizados de sangre total y su aspecto puede diferir ligeramente del de las muestras de sangre total.
2. Etiquetar un tubo de microcentrífuga para cada calibrador, control y/o muestra a pretratar.	Sin observación
3. Transferir cada vez 300 µL de calibrador, control y/o muestra a un tubo de microcentrífuga debidamente etiquetado por medio de una pipeta de precisión.	Usar una nueva punta de pipeta para cada calibrador, control y/o muestra.
4. Añadir 300 µL de reactivo de pretratamiento de muestras ISD Sample Pretreatment a cada tubo de microcentrífuga empleando una pipeta de precisión. Tapar cada tubo inmediatamente y seguir enseguida con el paso 5.	Nota: el reactivo ISD Sample Pretreatment es altamente volátil. Después del uso, mantener tapado para evitar la evaporación.
5. Mezclar cada tubo de microcentrífuga en un vórtex durante por lo menos 10 segundos. De lo contrario, el sobrenadante puede tener un color rojo. Consultar el paso 6, nota técnica.	Nota: si los tubos no se mezclan en un vórtex inmediatamente después de añadir el reactivo de pretratamiento ISD Sample Pretreatment, se obtienen resultados erróneos.  La mezcla de muestra y reactivo debe ser completamente homogénea inmediatamente después de agitar en el vórtex. Examinar visualmente.
6. Centrifugar las muestras durante por lo menos 4 minutos en una microcentrífuga (≥ 10000 g).	Las muestras centrifugadas deben presentar un sedimento bien definido y un sobrenadante claro. El sobrenadante no debe aparecer turbio o rojo. Si el sobrenadante tiene un color rojo, debe desecharse y sustituirse por una muestra recién extraída.

Pasos	Notas técnicas
7. Transferir cada sobrenadante directamente en un frasco apropiado que debe taparse enseguida. Las muestras están listas para ser analizadas.	Las muestras pretratadas pueden conservarse en tubos cerrados hasta 4 horas a 20-25 °C.  <b>Nota:</b> <b>Para evitar los efectos de evaporación, las muestras pretratadas deberían analizarse/medirse dentro de los 30 minutos después de abrir los viales y colocar las muestras en el sistema. Evitar retrasos entre la colocación y la medición de las muestras pretratadas para asegurar el margen de los 30 minutos de estabilidad.</b>  <b>Esto es más fácil si las muestras de tacrolimus se analizan en serie:</b> <b>Basándose en un tiempo promedio de procesamiento automático de las muestras, no pueden colocarse en el analizador más de 35 muestras de tacrolimus por célula de medida calibrada.</b>

## Realización del test

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

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: Se necesita la solución PreClean M.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

## Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a estándares de referencia trazables al material de referencia de tacrolimus (USP = Farmacopea de los EE. UU.) por pesaje.

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

**Tacrolimus CalSet debe pretratarse inmediatamente antes de efectuar la calibración.**

*Intervalo de calibraciones:* efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con reactivos frescos de un kit de reactivos registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

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

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (si se utiliza el mismo kit de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

## Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl ISD.

# Elecsys Tacrolimus

## PreciControl ISD debe pretratarse inmediatamente antes de efectuar la medición.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

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

## Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en ng/mL, nmol/L o µg/L).

Factores de conversión:  $\text{ng/mL} \times 1.0 = \mu\text{g/L}$   
 $\text{ng/mL} \times 1.2438 = \text{nmol/L}$

## Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizó el efecto de las siguientes sustancias endógenas, compuestos farmacéuticos y condiciones clínicas sobre el funcionamiento del test. No se observó ninguna interferencia en las concentraciones indicadas.

Criterio: recuperación dentro de  $\pm 0.3$  ng/mL (intervalo de concentración  $> 0.5$ -2 ng/mL) o dentro del  $\pm 20\%$  (intervalo de concentración  $> 2$ -40 ng/mL) del valor inicial.

## Sustancias endógenas:

Compuesto	Concentración analizada
Albumina	$\leq 12.0$ g/dL
Bilirrubina	$\leq 1026$ µmol/L o $\leq 60.0$ mg/dL
Biotina	$< 30.0$ ng/mL o $< 123$ nmol/L
Colesterol	$\leq 500$ mg/dL
HASA	$\leq 10.0$ µg/mL
Hematocrito	15-60 %
IgG	$\leq 12.0$ g/dL
Intralipid	$\leq 1500$ mg/dL
Factores reumatoides	hasta 500 UI/mL
Ácido úrico	$\leq 20.0$ mg/dL

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina ( $> 5$  mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

## Compuestos farmacéuticos:

Se analizaron *in vitro* 16 compuestos farmacéuticos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo. Criterio: recuperación dentro de  $\pm 20\%$  del valor inicial.

Adicionalmente se analizaron 26 fármacos especiales. Se registró una interacción con el itraconazol (nombre internacional no patentado). No analizar las muestras de pacientes bajo tratamiento con itraconazol.

Fármaco	Concentración analizada
Aciclovir	3.2 µg/mL
Anfotericina B	5.8 µg/mL
Ciprofloxacina	7.4 µg/mL
Ciclosporina	5000 ng/mL
K <sub>2</sub> -EDTA	6 mg/mL
K <sub>3</sub> -EDTA	6 mg/mL
Eritromicina	20 mg/dL
Everolimus	60 ng/mL

Fármaco	Concentración analizada
Fluconazol	30 µg/mL
Flucitosina	40 µg/mL
Ganciclovir	1000 µg/mL
Gentamicina	12 mg/dL
Itraconazol	50 µg/mL
Kanamicina	100 µg/mL
Ketoconazol	50 µg/mL
Lidocaína	6 mg/dL
Glucurónido del ácido micofenólico	1800 µg/mL
Ácido micofenólico	500 µg/mL
Nitrofurantoína	6 µg/mL
Fenobarbital	15 mg/dL
Sirolimus	60 ng/mL
Espectinomicina	100 µg/mL
Sulfometoxazol	200 µg/mL
Tobramicina	2 mg/dL
Trimetoprima	40 µg/mL
Vancomicina	6 mg/dL

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

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

## Límites e intervalos

### Intervalo de medición

0.5-40 ng/mL (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como  $< 0.5$  ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como  $> 40$  ng/mL.

### Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.3 ng/mL

Límite de Detección = 0.5 ng/mL

Límite de Cuantificación = 1.0 ng/mL

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

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

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación se define como la menor concentración de analito en una muestra que puede cuantificarse exactamente con un error máximo admisible de  $\leq 20\%$ .

### Dilución

Las muestras con concentraciones de tacrolimus superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente 1:3 con el diluyente Diluent Universal antes de efectuar el procedimiento de pretratamiento manual. La concentración de la muestra diluida debe superar los 5 ng/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

# Elecsys Tacrolimus

## Valores teóricos

No existe un intervalo terapéutico fijo para el tacrolimus en sangre total. Para determinar la concentración óptima de tacrolimus en sangre deben considerarse numerosos factores, tales como la complejidad del estado clínico, la sensibilidad individual a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos del tacrolimus, la coadministración de otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el trasplante y varios otros factores. Los valores individuales de tacrolimus no pueden utilizarse como único indicador para justificar la modificación del tratamiento. Cada paciente se deberá evaluar meticulosamente desde el punto de vista clínico antes de hacerse cualquier ajuste al tratamiento y cada usuario del ensayo debe establecer sus propios límites basándose en la experiencia clínica.

Estos intervalos varían según el test de diagnóstico *in vitro* comercial utilizado. Los intervalos deben establecerse para cada ensayo comercial utilizado.

## Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

## Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP5-A2) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador <b>cobas e 411</b>					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH <sup>b)</sup> 1	1.28	0.064	5.0	0.182	14.2
MMH 2	9.14	0.231	2.5	0.513	5.6
MMH 3	18.5	0.471	2.6	0.600	3.3
MMH 4	30.7	0.699	2.3	0.824	2.7
PC <sup>c)</sup> ISD1	2.49	0.107	4.3	0.213	8.6
PC ISD2	10.2	0.196	1.9	0.383	3.7
PC ISD3	19.6	0.532	2.7	0.571	2.9

b) MMH = Mezcla de Muestras Humanas

c) PC = PreciControl

Analizadores <b>cobas e 601</b> y <b>cobas e 602</b>					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH 1	1.20	0.059	4.9	0.124	10.4
MMH 2	8.97	0.225	2.5	0.349	3.9
MMH 3	18.3	0.355	1.9	0.649	3.5
MMH 4	31.3	0.684	2.2	1.59	5.1
PC ISD1	2.41	0.095	3.9	0.169	7.0
PC ISD2	10.0	0.221	2.2	0.298	3.0
PC ISD3	19.4	0.404	2.1	0.600	3.1

## Comparación de métodos

a) Una comparación del test Elecsys Tacrolimus (y) con un inmunoensayo automatizado (x) con muestras clínicas ha dado las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 205

Passing/Bablok<sup>18</sup>

Regresión lineal ponderada

$$y = 0.958x - 0.0521$$

$$T = 0.922$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 0.6 y 37.2 ng/mL.

b) Una comparación del test Elecsys Tacrolimus (y) con el método LC-MS-MS (x) con muestras clínicas ha dado las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 206

Passing/Bablok<sup>18</sup>

$$y = 1.052x - 0.184$$

$$T = 0.933$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 0.6 y 37.2 ng/mL.

## Especificidad analítica

Se realizó un estudio con el test Elecsys Tacrolimus en base al documento EP7-A2 del CLSI.

Metabolito	Concentración máxima de metabolito añadido ng/mL	Reactividad cruzada %
M I	50	n. d. <sup>d)</sup>
M II	50	70
M III	50	n. d.
M IV	50	n. d.

d) n. d. = no detectable

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

## Referencias bibliográficas

- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987;40(9):1249-1255.
- Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 1987;40(9):1256-1265.
- Wallemacq PE, Reding R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. *Clin Chem* 1993;39(11 Pt 1):2219-2228.
- Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, et al. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003;63(12):1247-1297.
- 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(6244):755-757.
- Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, et al. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991;352:803-807.
- Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. *Nature* 1993;365:352-355.
- Shaw KT, Ho AM, Raghavan A, et al. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11205-11209.
- Clipstine NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992;357:695-697.
- O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506 and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992;357:692-694.
- Astellas Pharma. Prograf Package Insert. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/050708s038lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050708s038lbl.pdf) [Last accessed 01/03/2012].

# Elecsys Tacrolimus

- 12 Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes. *Int J Pharm* 2004;277,3-9.
- 13 de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2009;31:416-435.
- 14 Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. *Pharmacogenomics* 2007;8(7):835-849.
- 15 Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:623-653.
- 16 Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit* 2009;31:139-152.
- 17 Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:374-384.
- 18 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

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

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

## Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte [dialog. Roche.com](http://dialog. Roche.com) para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)  
 +800 5505 6606

