

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

Test de Clozapina

INDICACIONES DE USO

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit está indicado para la medición cuantitativa *in vitro* de clozapina en suero y plasma humano usando analizadores de química clínica automatizados. Las mediciones obtenidas se utilizan para monitorizar la adherencia del paciente al tratamiento con clozapina, con el fin de garantizar un tratamiento adecuado.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ANÁLISIS

La clozapina, 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepina, es un agente antipsicótico atípico derivado de una dibenzodiazepina tricíclica, empleado en el tratamiento de la esquizofrenia resistente y para la reducción del comportamiento suicida en la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo.¹

La no adherencia al tratamiento es conocida en pacientes con trastorno mental grave.² Aunque la adherencia al tratamiento es crítica para el éxito de los resultados, es poco probable que se pueda evaluar con precisión.^{3,4} La medición de clozapina proporciona a los médicos una evidencia objetiva de las concentraciones que pueden estar relacionadas con la adherencia de los pacientes.⁵

El análisis de clozapina (patente estadounidense 8,771,972) es un análisis de aglutinación de nanopartículas mediante dos reactivos homogéneos que se usan para la detección de la clozapina en el suero y plasma humano. Se basa en la competición entre el fármaco y los conjugados del fármaco para ligarse a anticuerpos específicos del fármaco ligados covalentemente a nanopartículas. El nivel de agregación de las partículas puede medirse espectrofotométricamente en analizadores de química clínica.

REACTIVOS

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit REF CLZ-RGT	Cantidad x volumen
Reactivo 1 R1 Tampón de reacción que contiene fármaco-conjugado, proteína y tampón	1 x 10,0 ml
Reactivo 2 R2 Reactivo de nanopartículas que contiene anticuerpo monoclonal ligado a nanopartículas en una solución tamponada	1 x 5,0 ml

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Para uso en diagnóstico *in vitro* solamente.
- Para fines diagnósticos, los resultados siempre deben ser evaluados con el historial médico del paciente, el examen clínico y otros hallazgos.
- Observar las precauciones normales requeridas para la manipulación de reactivos en el laboratorio.
- Siga las instrucciones de manipulación de reactivos. La mezcla inapropiada de reactivos puede afectar al rendimiento del ensayo.
- Todos los componentes del análisis de clozapina contienen menos de un 0,1 % de azida sódica. Evitar el contacto con la piel y las membranas mucosas. Enjuagar las áreas afectadas con grandes cantidades de agua. Solicitar atención médica inmediata en caso de que los reactivos sean ingeridos o entren en contacto con los ojos. En el momento de eliminar dichos reactivos, diluir siempre con grandes cantidades de agua para prevenir la acumulación de azida.

MANIPULACIÓN DE REACTIVOS

Los reactivos del análisis de clozapina están listos para usar.

Mezcle los reactivos (R1 y R2) invirtiéndolos suavemente cinco veces, evitando la formación de burbujas, y colóquelos en el analizador.

Mezcle los reactivos (R1 y R2) antes de verterlos en cualquier portarreactivos (secundario) específico para el analizador. Antes de colocar los portarreactivos (secundarios) específicos para el analizador en el analizador, mezcle los reactivos (R1 y R2) invirtiéndolos suavemente cinco veces, evitando la formación de burbujas.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Los reactivos deben conservarse bajo refrigeración a 2-8 °C. No congelar.

Siempre que se almacenen y manipulen de la manera indicada y sin abrir, los reactivos se mantienen estables hasta la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta. Una inadecuada conservación de los reactivos puede afectar al rendimiento del análisis.

OBTENCIÓN Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

Empléese suero o EDTA plasma. Se recomienda emplear muestras de concentración valle o C_{min} en estado estable para el análisis de los antipsicóticos.⁵ Después de una semana de tratamiento con la misma dosis, recoja las muestras antes de la siguiente dosis.⁶

Prepare el suero o plasma en un plazo menor a de 3 días desde la recogida de la sangre. Las muestras de sangre, suero y plasma se pueden almacenar a 2 – 8 °C. Conservar el suero y plasma hasta 7 días antes de la medición. Congelar (≤ -20 °C) para aumentar el período de conservación. Asegúrese de que la muestra esté descongelada y bien mezclada antes de la medición. Evitar la reiterada congelación y descongelación de muestras.

PROCEDIMIENTO

Materiales proporcionados:

REF CLZ-RGT – MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

Materiales necesarios – Se proporcionan independientemente:

REF MCP2-CAL – MyCare Psychiatry Calibrator Kit 2

REF MCP2-CON – MyCare Psychiatry Control Kit 2

Instrumentos

Es posible que haya que transferir los reactivos a contenedores de reactivos específicos del analizador.

No se garantiza el rendimiento de las aplicaciones no validadas por Saladax Biomedical, Inc., y deberá ser definido por el usuario.

Análisis

Para realizar el análisis, consulte la ficha de aplicación del instrumento específico y el correspondiente manual del usuario del analizador.

Calibración

Realice una calibración completa con los seis calibradores de Calibrator Kit 2. Verifique la calibración comprobando los controles bajo, medio y alto de Control Kit 2.

Frecuencia de calibración - Se recomienda calibrar en los siguientes casos:

- después de un cambio de lote kit de reactivos,
- después de realizar mantenimiento importante del instrumento,
- según corresponda después de los procedimientos de control de calidad.

Control de calidad (CC)

Cada laboratorio debe establecer sus propios procedimientos de CC para el kit de análisis de clozapina. Todos los controles de calidad y análisis deberán realizarse de acuerdo con las normativas locales, estatales o nacionales, así como con los requisitos de acreditación. La buena práctica de laboratorio sugiere que se analicen por lo menos dos concentraciones de control de calidad cada día que se midan muestras de paciente, y cada vez que se lleve a cabo una calibración. Compruebe que los resultados del control de calidad cumplen los criterios de aceptación antes de comunicar los resultados del paciente.

RESULTADOS

El analizador calcula automáticamente el resultado de la concentración a partir de la curva de calibración no lineal. Los resultados se comunican en ng/ml o nmol/l. El factor de conversión desde ng/ml de clozapina es $3,06 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Se ha validado el análisis de clozapina para suero y plasma. No utilice tubos separadores de suero o plasma.

Como con cualquier análisis que utilice anticuerpos de ratón, existe la posibilidad de interferencia con anticuerpos humanos antirratón (HAMA) presentes en la muestra. Las muestras que contienen esa clase de anticuerpos pueden producir potencialmente resultados erróneos para clozapina que son incongruentes con el perfil clínico del paciente.

VALORES ESPERADOS

El rango terapéutico para clozapina en suero y plasma no ha quedado establecido en su totalidad. Se ha propuesto un rango terapéutico de 350 a 600 ng/ml.⁵ Se espera que las concentraciones medidas para los pacientes adherentes en estado estable estén en el rango de medición del análisis. Se viene recomendando la monitorización de clozapina debido a la elevada variabilidad entre pacientes, a una la respuesta impredecible al tratamiento, y a la -importante- adherencia por parte del paciente para el éxito del tratamiento.⁷ La complejidad del estado clínico y las diferencias individuales en cuanto a sensibilidad, así como la influencia de otros medicamentos administrados, contribuyen de manera diferente en los requisitos para conseguir unos niveles óptimos de clozapina en sangre. Los usuarios deben valorar la transferibilidad de los valores esperados a su propia población de pacientes y, en caso necesario, determinar su propio rango de referencia. Para fines de diagnóstico, los hallazgos del análisis siempre deben ser evaluados junto con el historial médico del paciente, los exámenes clínicos y otros hallazgos. Los médicos deben monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante el inicio del tratamiento y en los ajustes de dosificación. Podría ser necesario obtener varias muestras para determinar la variación esperada de las concentraciones óptimas (estado estable) para cada pacientes individualmente.

DATOS DE RENDIMIENTO ESPECÍFICOS

Los datos de rendimiento típicos para el análisis de clozapina obtenidos en un analizador Beckman Coulter AU480 se muestran a continuación. Los resultados obtenidos en laboratorios particulares pueden diferir de estos datos.

Precisión

La precisión y repetibilidad intralaboratorio se verificaron en todo el rango de medición de acuerdo con la directiva CLSI EP05-A3.⁷ Se analizaron tres controles Control Kit 2 y cuatro grupos de muestras clínicas (Clínica 1, 2, 3, 4).

Muestra	N	Media (ng/ml)	Repetibilidad	Intralaboratorio
			CV	CV
Control 1	80	156	3,6 %	5,7 %
Control 2	80	474	2,4 %	4,8 %
Control 3	80	945	2,9 %	5,2 %
Clínica 1	80	148	3,6 %	6,6 %
Clínica 2	80	338	2,2 %	4,2 %
Clínica 3	80	577	2,6 %	4,3 %
Clínica 4	80	926	3,6 %	5,1 %

Límite de cuantificación (LdC) y Límite de detección (LdD)

Los límites mínimos de cuantificación y detección se establecieron utilizando la directiva CLSI EP17-A2.⁸

LdC

El LdC se determinó con un objetivo de exactitud en el $LdC \leq 35\%$ del error total (modelo Westgard). El LdC del análisis de clozapina es de 68 ng/ml.

LdD

El LdD es la cantidad más baja de analito que se puede detectar de forma fiable ($\geq 95\%$ de los resultados superiores al límite del blanco). El LdD del análisis de clozapina es de 39 ng/ml.

Notificación de resultados

Cada laboratorio debe determinar los criterios de notificación para las concentraciones de clozapina. La siguiente sugerencia del CLSI EP17-A2 puede ser apropiada:⁸

Resultado \leq LdB: notificar "no detectado; concentración $<$ LdD"

LdB < Resultado < LdC: notificar “analito detectado; concentración < LdC”

Resultado ≥ LdC: notificar el resultado medido

Rango de medición

El rango de medición del análisis de clozapina es de 68 – 1500 ng/ml.

Especificidad

Metabolismo

La clozapina es metabolizada ampliamente en el hígado por CYP1A2 y en menor medida por CYP2D6 y CYP3A4. Hay dos metabolitos principales en sangre: norclozapina y clozapina N-óxido, que tienen respectivamente actividad limitada y ausencia de actividad.¹

Se analizó la especificidad para los siguientes metabolitos en ausencia y en presencia de clozapina a 350 y a 600 ng/ml.

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	% de sesgo
Clozapina N-óxido	250	2 %
8-Hydroxy-8-deschloro-clozapine	100	9 %
Norclozapina	800	2 %

Interferencias

Las pruebas de interferencias se realizaron siguiendo la directiva CLSI para interferencia.⁹⁻¹¹ No se observaron variaciones significativas del análisis de muestras con las siguientes interferencias endógenas en los niveles dados:

Interferencia	Nivel	
Factor reumatoide	508 IU/ml	
Albúmina de suero humano	10,9 g/dl	109 g/l
Inmunoglobulina humana G	12,5 g/dl	125 g/l
Interferencia ictérica	18,18 mg/dl	310,88 µmol/l
Interferencia lipémica	2586 mg/dl	29 mmol/l
Hemolisado	1050 mg/dl	

Reactividad cruzada

Se analizó la especificidad para los siguientes reactivos cruzados en ausencia y en presencia de clozapina a 350 y a 600 ng/ml.

La reactividad cruzada se analizó siguiendo la directiva CLSI para interferencia.⁹⁻¹¹ Los siguientes compuestos experimentaron interferencias menos relevantes desde el punto de vista clínico (es decir, menos del 10 % de sesgo en el análisis de clozapina).

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Paracetamol	200 000	Acetazolamida	60 000
Ácido acetil salicílico	500 000	Albuterol	1000
Alendronato de sodio	1000	Alfa-tocoferol	130 000
Alprazolam	2000	Amantadina hidrocloreuro	10 000
Sulfato de amikacina	144 000	Amilorida HCl dihidrato	500
Amisulprida	1200	Amitriptilina	1000
Besilato de amlodipino	100	S (+)-anfetamina	1000
Amoxapina	2900	Amoxicilina	80 000
Aripiprazol	1400	Ácido L-ascórbico	60 000
Asenapina	500	Atomoxetina	7900
Atorvastatina calcio	800	Baclofeno	3000
Benzatropina	600	Betametasona	400
Biotina	3600	Biperideno	300

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Blonanserina	100	Brexipiprazol	1000
Bromperidol	100	Budesónida	50
Bupropión	3000	Buspirona	200
Cafeína	108 000	Carbonato cálcico	315 000
Cannabidiol	100	Cannabinoil	100
Carbamazepina	45 000	Cariprazina	50
L-Carnosina	100 000	Cefalexina	200 000
Celecoxib	8800	Cetirizina diclorhidrato	4400
8-cloro-teofilina	3000	Clorpromazina HCl	3300
Cimetidina	30 000	Ciprofloxacino	12 000
Citalopram HBr	5500	Clindamicina	51 000
Clonazepam	300	Clotiapina	500
Clotrimazol	50	Codeína	2000

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Cortisol	300	(-)-cotinina	2000
Ciclosporina A	9000	Desloratadina	600
Desvenlafaxina	800	Dextrometorfano	1000
Diazepam	30 000	Difenilhidramina HCl	6000
Divalproato de sodio	400 000	Ácido decosaheptaenoico etil éster	150 000
Donepezilo	50 000	Doxiciclina HCl	35 000
Droperidol	200	D-Serina	100 000
Duloxetina	200	Eritromicina	138 000
Escitalopram	200	Estradiol	10
Eszopiclona	300	Etanol	10 000 000
Famotidina	2500	Fenofibrato	50 000
Fentanilo	600	Fluoxetina HCl	4000
Fluticasona propionato	50	Fluvoxamina	2000
Ácido fólico	15	Furosemida	60 000
Galantamina	200	Gentamicina sulfato	30 000
Gliburida	2000	Haloperidol	1000
Sal de heparina y sodio	50 U/ml	Hidroclorotiazida	6000
Hioscina (escopolamina HBr)	100	Hiperforina (Hierba de San Juan)	200
Hipericina (Hierba de San Juan)	100	Ibuprofeno	500 000
Iloperidona	100	Imipramina	700
Indinavir sulfato	400	Lactulosa	10 000
Lamivudina	10 500	Lamotrigina	42 000
Lansoprazol	9400	Levonorgestrel	100
Lisinopril dihidrato	350	Carbonato de litio	250 000
Lorazepam	1000	Lovastatina	500
Loxapina	300	Lurasidona	400
Meclizina diclorhidrato	500	Metformina	40 000
Metotrimoprazina	600	Metilfenidato HCl	350
Metoclopramida HCl	500	Metoprolol tartrato	5000
Metronidazol	123 000	Midazolam	3800
Milnaciprán	10 000	Mirtazapina	900
Mometasona furoato	50	Morfina	7800
Naltrexona	200	Naproxeno sódico	500 000
Nateglinida	30 000	Nefazodona HCl	6000
Nicotina	1 000	Ácido nicotínico	27 900

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Nordiazepam	5000	Nortriptilina	1200
Olanzapina	400	Omeprazol	8400
Oxazepam	5000	Oxcarbazepina	105 000
Oxicodona	500	Paliperidona	60
Ácido pantoténico	1800	Paroxetina	1200
Penicilina V	42 000	Perazina	1400
Perlapina	150	Perfenazina	100
Fenobarbital	690 000	Fentermina	500
Fenitoína	60 000	Pimozida	100
Pipamperona diclorhidrato	1200	AEDT potásico	1000
Pravastatina de sodio	300	Prednisolona	3000
Pregabalina	22 500	Prociclidina	1900
Prometazina	1200	R,R (-)-pseudoefedrina	10 000
S,S (+)-pseudoefedrina	10 000	Piridoxina HCl	100
Quetiapina	2800	Quinidina	15 000
Raloxifeno	50	Ranitidina	10 500
Retinol	4000	Riboflavina	200
Rifampicina	65 000	Risperidona	200
Rosuvastatina de calcio	200	Ácido salicílico	500 000
Sarcosina	1500	Sertindol	300
Sertralina clorhidrato	1000	Simvastatina	1700
Benzoato sódico	400 000	Fluoruro sódico	900
Espironolactona	600	Sulfametoxazol	400 000
Sulpirida	50 000	Temazepam	5000
Terbinafina	9 000	Teofilina	60 000
Tiamina HCl	500	Topiramato	75 000
Trazodona HCl	14 700	Acetonido de triancinolona	300
Triamtereno	9000	Triazolam	40
Ácido valproico	500 000	Vancomicina HCl	120 000
Varenciclina	50	Venlafaxina HCl	700
Vitamina B12	50	Vitamina D2	200
Vitamina K1	50	Warfarina	75 000
Ziprasidona	600	Zolpidem hemitartrato	5000
Zonisamida	120 000	Zopiclona	200
Zuclopentixol	300		

Recuperación

La recuperación de clozapina se evaluó en los 3 controles y grupos clínicos medidos para el estudio de rendimiento de precisión EP05-A3. El porcentaje de recuperación se determinó dividiendo la concentración media de cada muestra entre la concentración esperada de clozapina. Se obtuvo un porcentaje de recuperación de entre el 97 % al 116 %.

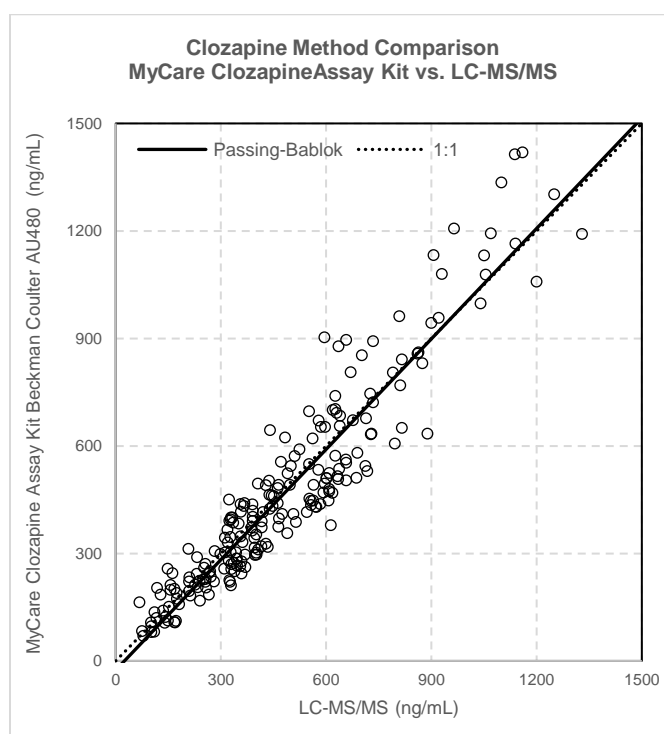
Linealidad

La linealidad del análisis de clozapina se verificó siguiendo la directiva CLSI EP6-A.¹² Se prepararon once muestras de linealidad que abarcaban el rango de medición en suero humano a las que se añadió clozapina. La desviación de la linealidad (n=5) fue ≤ 10 %. El análisis fue lineal en el rango de medición de 68 a 1500 ng/ml.

Comparación de métodos

Los resultados del análisis de clozapina se compararon con un método LC-MS/MS validado siguiendo la directiva CLSI EP09-A3.¹³ Se realizó un análisis de regresión de Passing-Bablok con 213 muestras de pacientes.













Estadística de regresión Análisis de clozapina frente a LC-MS/MS	
Pendiente	1,027
Ordenada en el origen	-25,5
Coefficiente de correlación (R)	0,9397
N	213
Margen de concentración (LC-MS/MS)	68 - 1330



Referencias:

1. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clozaril (clozapine) prescribing information. 2015
2. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the Expert Consensus Guidelines. *J Psychiatr Pract.* 2010;16(1):34-45.
3. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granstrom O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013;3(4):200-218.
4. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:43-62.
5. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:9-62.
6. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm.* 2014;64(4):387-401.
7. CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
8. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
9. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
10. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
11. CLSI. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed. CLSI supplement EP37. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
12. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
13. CLSI. Measurement Procedure and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.

SÍMBOLOS UTILIZADOS

	Dispositivo para diagnóstico <i>in vitro</i>		Consulte el Modo de empleo
	Número de catálogo		Usar antes de
	Código de lote		Limitación de temperatura
	Fabricante	Rx only	Solo bajo prescripción facultativa
 	Reactivo 1 Reactivo 2		Invertir lentamente los reactivos (R1 y R2) N veces antes de su uso
	Marcado CE		Representante autorizado en la Unión Europea



Saladax Biomedical, Inc.
116 Research Dr.
Bethlehem, PA 18015 EE. UU
MyCareTests.com

Atención al Cliente
Teléfono: +1 (610) 419-6731
Fax: +1 (484) 547-0590
Correo electrónico: Techsupport@saladax.com

© 2018 - 2023 Saladax Biomedical, Inc.

MyCare™ es una marca comercial de Saladax Biomedical, Inc. Todos los demás nombres de productos y marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.