

MyCare Psychiatry Quetiapine Assay Kit

Test de Quetiapine

INDICACIONES DE USO

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

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ANÁLISIS

La quetiapina, (2-[2-(4-dibenzo [b,f] [1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)-etoxi]-etanol, es un agente antipsicótico atípico derivado de dibenzotiazepina que se usa en el tratamiento de la esquizofrenia, los episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar I y los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.¹

La no adherencia al tratamiento es conocida para 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 quetiapina proporciona a los médicos una evidencia objetiva de las concentraciones que pueden estar relacionadas con la adherencia de los pacientes.⁵

El análisis de quetiapina es un análisis de aglutinación de nanopartículas con dos reactivos homogéneos que se usa para la detección de la quetiapina en el suero 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 Quetiapine Assay Kit REF QTP-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 quetiapina 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 quetiapina 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. 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 en un plazo menor a de 3 días desde la recogida de la sangre. Las muestras de sangre y suero se pueden almacenar a 2-8 °C. Conservar el suero 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 QTP-RGT – MyCare Psychiatry Quetiapine 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 quetiapina. Todos 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.

Procedimiento de dilución de la muestra

Las muestras que contienen concentraciones de quetiapina superiores a 700 ng/ml pueden diluirse 1:2 (1 parte de muestra más dos partes de agua) para lograr un margen superior de 2100 ng/ml. Consultar el manual de operación del instrumento específico para el protocolo de dilución automática (solamente por cubeta) de muestras de quetiapina con agua. Alternativamente, las muestras fuera de rango se pueden diluir manualmente 1:2 o 1:3 con agua desionizada y colocarse en la gradilla de muestreo para análisis.

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 es $2,61 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Se ha validado el análisis de quetiapina para suero. No utilice tubos separadores de suero.

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 quetiapina que son incongruentes con el perfil clínico del paciente.

Para las muestras que contienen de quetiapina, la adición de amoxapina (200 ng/ml), clotiapina (175 ng/ml), o loxapina (200 ng/ml) provocó variaciones del análisis $\geq 19\%$. Se pueden ver niveles de quetiapina mayores de los esperados en pacientes a los que se ha administrado amoxapina, clotiapina, o loxapina.

VALORES ESPERADOS

El rango terapéutico para quetiapina en suero no ha quedado establecido en su totalidad. Se ha propuesto un rango terapéutico de 100 a 500 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 quetiapina 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 quetiapina en sangre. Los usuarios deben investigar 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 los pacientes individuales.

DATOS DE RENDIMIENTO ESPECÍFICOS

Los datos de rendimiento típicos para el análisis de quetiapina 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, dos grupos a los que se añadió quetiapina total (Suero 1, 2) y dos grupos de muestras clínicas (Clínica 1, 2).

Muestra	N	Media (ng/ml)	Repetibilidad	Intralaboratorio
			CV	CV
Control 1	80	59	3,4 %	7,4 %
Control 2	80	317	1,3 %	3,7 %
Control 3	80	574	1,5 %	3,7 %
Suero 1	80	51	3,0 %	7,9 %
Suero 2	80	1002	1,6 %	4,6 %
Clínica 1	80	91	2,3 %	5,6 %
Clínica 2	80	506	1,7 %	3,5 %

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

Los menores límites 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 $\text{LdC} \leq 35\%$ del error total (modelo Westgard). El LdC del análisis de quetiapina es de 34 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 quetiapina es de 10 ng/ml.

Notificación de resultados

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

Resultado 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 quetiapina es de 34 – 700 ng/ml.

Especificidad

Metabolismo

La quetiapina es metabolizada ampliamente por el hígado. Las rutas metabólicas de la quetiapina incluyen la sulfoxidación (sulfóxido de quetiapina), N-desalquilación (N-desalquilquetiapina, O-desalquilquetiapina) y 7-hidroxilación (7-hidroxiquetiapina).⁹ La N-desalquilquetiapina, también conocida como nor-quetiapina, es el principal metabolito activo de la quetiapina.¹⁰ La norquetiapina se sigue metabolizando a sulfóxido de N-desalquilquetiapina, 7-hidroxi-N-desalquilquetiapina y una molécula no identificada. El metabolito 7-hidroxi-N-desalquilquetiapina también tiene actividad farmacológica.¹¹

Interferencias

Las pruebas de interferencias se realizaron siguiendo la directiva CLSI para interferencia.¹²⁻¹⁴ No se observaron variaciones significativas del análisis de muestras con las siguientes interferencias endógenas en los niveles dados:

Interferente	Nivel	
Factor reumatoide	508 IU/ml	
Albúmina de suero humano	10,8 g/dl	108 g/l
Inmunoglobulina humana G	12,7 g/dl	127 g/l
Interferencia icterica	34,7 mg/dl	592 µmol/l
Interferencia lipémica	662 mg/dl	7,4 mmol/l
Hemolisado	1050 mg/dl	

Reactividad cruzada

Se analizó la especificidad para los siguientes reactivos cruzados en ausencia y en presencia de quetiapina a 100, a 500, y a 1000 ng/ml.

La reactividad cruzada se analizó siguiendo la directiva CLSI para interferencia.¹²⁻¹⁴ Los siguientes compuestos no interfirieron con el análisis de quetiapina: el sesgo de análisis fue ≤ 11 %.

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
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

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Biperideno	300	Blonanserina	100
Brexiprazol	1000	Bromperidol	100
Budesónida	50	Bupropión	3000
Buspirona	200	Cafeína	108 000
Carbonato cálcico	315 000	Cannabidiol	100
Cannabinol	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

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Clotrimazol	50	Clozapina	1800
Codeína	2000	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	200
Etanol	10000 000	Famotidina	2500
Fenofibrato	50 000	Fentanilo	600
Fluoxetina HCl	4000	Fluticasona propionato	50
Fluoxamina	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	Lurasidona	400
Meclizina diclorhidrato	500	Metformina	40 000
Metotrimetoprima	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

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Nateglinida	30 000	Nefazodona HCl	6000
Nicotina	1000	Ácido nicotínico	27 900
Nordiazepam	5000	Nortriptilina	1200
Olanzapina	300	Omeprazol	8400
Oxazepam	5000	Oxcarbazepina	105 000
Oxicodona	500	Paliperidona	60
Ácido pantoténico	1800	Paroxetina	1200
Penicilina V	42 000	Perazina	1400
Perlapiña	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
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	9000
Teofilina	60 000	Tiamina HCl	500
Topiramato	75 000	Trazodona HCl	14 000
Acetónido de triancinolona	300	Triamtereno	9000
Triazolam	40	Ácido valproico	500 000
Vancomicina HCl	120 000	Vareniclina	50
Venlafaxina HCl	700	Vitamina B12	50
Vitamina D2	200	Vitamina K1	50
Warfarina	75 000	Ziprasidona	600
Zolpidem hemitartrato	1000	Zonisamida	120 000
Zopiclona	200	Zuclopentixol	300

Recuperación

La recuperación de quetiapina se evaluó en los 3 controles, dos grupos de suero a los que fue añadida y dos 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 quetiapina. Todas las recuperaciones medias estuvieron entre el 78 % y el 105 %.

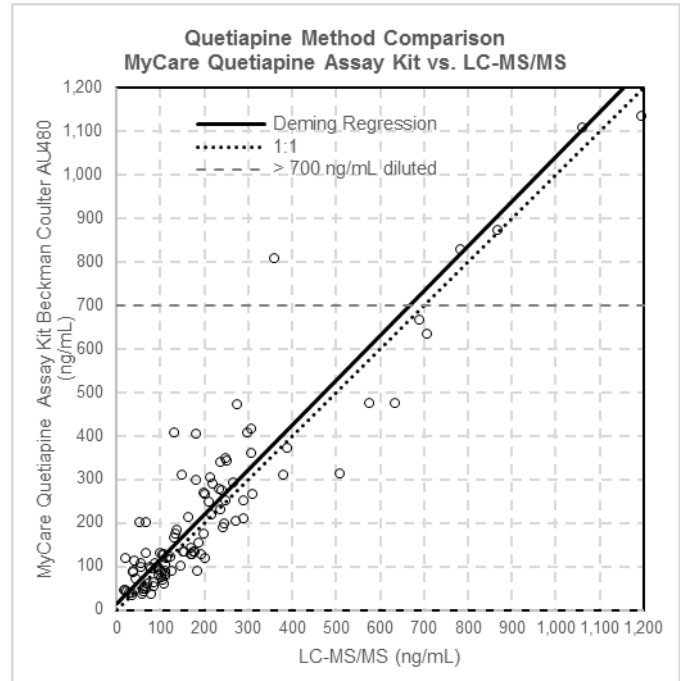
Linealidad

La linealidad del análisis de quetiapina se verificó siguiendo la directiva CLSI EP6-A.¹⁵ Se prepararon once muestras de linealidad que abarcaban el rango de medición en suero humano a las que se añadió quetiapina. La desviación de la linealidad (n=5) fue ≤ 12 %. El análisis fue lineal en el rango de medición de 34 a 700 ng/ml.

Comparación de métodos

Los resultados del análisis de quetiapina se compararon con un método LC-MS/MS validado siguiendo la directiva CLSI EP09-A3.¹⁶ Se realizó un análisis de regresión de Deming con 103 muestras de pacientes. Las muestras de pacientes por encima del rango del kit de análisis de quetiapina se diluyeron como se describe en el Procedimiento de dilución de muestras. Se muestran los resultados para un lote.













Estadística de regresión de Deming Análisis de quetiapina frente a LC-MS/MS	
Pendiente	1,03
Ordenada en el origen	13,55
Coefficiente de correlación (R)	0,92
N	103
Margen de concentración (LC-MS/MS)	16 - 1192 ng/ml



Referencias

1. AstraZeneca. Seroquel (Quetiapine Fumarate) Prescribing Information. 2017.
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. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(1):58-69.
10. Lopez-Munoz F, Alamo C. Active metabolites as antidepressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front Psychiatry.* 2013;4:102.
11. Bakken GV, Molden E, Knutsen K, Lunder N, Hermann M. Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-desalkylquetiapine in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(9):1778-1784.
12. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
13. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
14. CLSI. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed. CLSI supplement EP37. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
15. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
16. 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	 (N) x	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

© 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.