

Analisis CEDIA™ de teofilina II

IVD Para uso diagnóstico in vitro

Rx Only

REF 100008 (17 mL, 17 mL Kit)

Indicaciones

El análisis CEDIA™ Teofilina II es un dispositivo médico de diagnóstico in vitro concebido para cuantificar las concentraciones de teofilina en suero o plasma humanos. Las medidas se utilizan en el diagnóstico y tratamiento de sobredosis de teofilina y en el control de los niveles de teofilina para garantizar la terapia apropiada.

Resumen y explicación del análisis

La teofilina es un derivado de la metilxantina usado muy frecuentemente en el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva y la apnea neonatal.¹

El efecto de la teofilina está estrechamente relacionado con la concentración sérica del fármaco; el rango terapéutico de la teofilina es de 10 a 20 µg/mL en adultos² y de 5 a 10 µg/mL en recién nacidos para el tratamiento de la apnea.³ Los efectos tóxicos de la teofilina suelen producirse con concentraciones superiores a 20 µg/mL en adultos,^{4,7} aunque también pueden aparecer síntomas leves con concentraciones de más de 15 µg/mL. Estos efectos incluyen anorexia, náuseas, vómitos, dolores de cabeza y nerviosismo. Los efectos secundarios graves, tales como aumento del ritmo cardíaco, arritmia, trombosis cerebral y parada respiratoria o cardíaca, suelen producirse con concentraciones superiores a 40 µg/mL, pero también con concentraciones inferiores.

La vigilancia de las concentraciones séricas de teofilina es fundamental, ya que los individuos pueden variar en cuanto a la velocidad de aclaramiento de la teofilina.^{8,9} La eliminación de la teofilina es más lenta en pacientes obesos, en pacientes con trastornos hepáticos y en personas con dietas altas en hidratos de carbono y bajas en proteínas. La velocidad de eliminación de la teofilina es muy baja en los bebés prematuros.⁴ Por el contrario, la eliminación de la teofilina es más rápida en los fumadores de cigarrillos.² Combinada con otros datos clínicos, la vigilancia de las concentraciones séricas de teofilina ofrece al médico información útil para ajustar la dosificación y conseguir un efecto terapéutico óptimo, al tiempo que se evita la toxicidad del fármaco.

El análisis CEDIA Teofilina II emplea la tecnología del ADN recombinante (patente estadounidense n.º 4708929) para producir un sistema único y homogéneo de enzimoanálisis.¹⁰

Este análisis se basa en la enzima bacteriana β-galactosidasa, que se ha preparado genéticamente dividiéndola en dos fragmentos inactivos. Estos fragmentos se vuelven a asociar espontáneamente para formar una enzima totalmente activa que, en el formato del análisis, descompone un sustrato y genera un cambio de color que puede medirse mediante espectrofotometría.

En el análisis, el analito de la muestra compete con el analito conjugado con un fragmento inactivo de β-galactosidasa por los lugares de unión de los anticuerpos. Si la muestra contiene analito, éste se fija al anticuerpo y deja libres los fragmentos enzimáticos inactivos, que forman enzimas activas. Si la muestra no contiene analito, el anticuerpo se fija al analito conjugado en el fragmento inactivo e inhibe la recombinación de los fragmentos de β-galactosidasa inactivos, impidiendo la formación de una enzima activa.

La cantidad de enzima activa formada y el cambio de absorbencia resultante son directamente proporcionales a la cantidad de analito que contenga la muestra.¹⁰

Reactivos

1 Tampón de reconstitución de AE: contiene MOPS (tampón de ácido 3-[N-morfolino] propanosulfónico), 150 mg/L de anticuerpos monoclonales antiteofilina, estabilizador y conservante.

1a Reactivo de AE: contiene 0,171 g/L de aceptor enzimático, sales de tampón y conservante.

2 Tampón de reconstitución de DE: contiene MES (tampón de ácido 2-[N-morfolino] etanosulfónico), estabilizadores y conservante.

2a Reactivo de DE: contiene 0,06 mg/L de donante enzimático conjugado con teofilina, 1,637 g/L de rojo de clorofenol-β-D-galactopiranosido y conservante.

Material adicional requerido (se vende por separado):

REF

100007

Descripción del kit

Calibradores CEDIA Core TDM Multi-Cal

Controles comerciales: si desea recibir recomendaciones sobre el material de control adecuado, consulte con el servicio de asistencia técnica al cliente.

⚠ Precauciones y advertencias

PELIGRO: El reactivo en polvo contiene albúmina sérica bovina (BSA) en una concentración de ≤ 56% p/p y azida sódica al ≤ 2% p/p. El reactivo líquido contiene ≤ 1,0% de suero bovino, ≤ 0,3% de azida sódica y ≤ 0,1% de anticuerpos específicos de la sustancia (ratón).

H317 - Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H334 - Puede provocar síntomas de alergia o asma, o dificultades respiratorias en caso de inhalación.

EUH032 - En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.

Evitar respirar polvos, humos, gases, nieblas, vapores ni aerosoles. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. Llevar guantes de protección/protección para los ojos/máscara de protección. En caso de ventilación insuficiente, llevar equipo de protección respiratoria. En caso de contacto con la piel: Lavar la zona con abundante agua y jabón. EN CASO DE INHALACIÓN: Si la víctima respira con dificultad, transpórtela al exterior y manténgala en reposo en una posición en la que respire con comodidad. En caso de irritación o erupción de la piel: Buscar asesoramiento o asistencia médica inmediata. En caso de experimentar síntomas de dificultad respiratoria: Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico. Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas. Eliminar el contenido/ el recipiente en un lugar que esté en conformidad con las normativas locales, regionales, nacionales e internacionales.

Preparación y almacenamiento de los reactivos

A continuación se describe la preparación de las soluciones para los analizadores Hitachi. Si se emplean otros analizadores, consulte la hoja de aplicaciones específica del analizador.

Extraiga el kit del almacenamiento refrigerado inmediatamente antes de preparar las soluciones.

Prepare las soluciones en el orden siguiente para reducir el riesgo de una posible contaminación.

Solución de donante enzimático R2: conecte el frasco 2a (reactivo de DE) al frasco 2 (tampón de reconstitución de DE) utilizando uno de los adaptadores incluidos. Mezcle los líquidos mediante una suave inversión y asegúrese de que todo el material liofilizado del frasco 2a pasa al frasco 2. Evite la formación de espuma. Separe el frasco 2a y el adaptador del frasco 2 y deséchelos. Tape el frasco 2 y déjelo reposar unos 5 minutos a temperatura ambiente (entre 15 y 25°C). Mezcle de nuevo. Anote la fecha de la reconstitución en la etiqueta del frasco. Coloque el frasco directamente en el compartimento de reactivos del analizador o en el almacenamiento refrigerado (entre 2 y 8°C) y déjelo reposar 5 minutos antes de utilizarlo.

Solución de aceptor enzimático R1: conecte el frasco 1a (reactivo de AE) al frasco 1 (tampón de reconstitución de AE) utilizando uno de los adaptadores incluidos. Mezcle los líquidos mediante una suave inversión y asegúrese de que todo el material liofilizado del frasco 1a pasa al frasco 1. Evite la formación de espuma. Separe el frasco 1a y el adaptador del frasco 1 y deséchelos. Tape el frasco 1 y déjelo reposar unos 5 minutos a entre 15 y 25°C. Mezcle de nuevo. Anote la fecha de la reconstitución en la etiqueta del frasco. Coloque el frasco directamente en el compartimento de reactivos del analizador o en el almacenamiento refrigerado (entre 2 y 8°C) y déjelo reposar 5 minutos antes de utilizarlo.

NOTA 1: los componentes suministrados en este kit están concebidos para utilizarse como una unidad integral. No mezcle componentes de lotes diferentes.

NOTA 2: para evitar la contaminación cruzada de los reactivos, no intercambie los tapones de los frascos de reactivo. La solución R2 debe presentar un color amarillo naranja. Un color rojo o rojo púrpura indica que el reactivo está contaminado y debe desecharse.

NOTA 3: antes de realizar el análisis, las soluciones R1 y R2 deben estar a la temperatura de almacenamiento del compartimento de reactivos del analizador. Para obtener más información, consulte la hoja de aplicaciones específica del analizador.

NOTA 4: para garantizar la estabilidad de la solución de AE reconstituido, evite la exposición continuada y prolongada a luz brillante.

Almacene los reactivos a entre 2 y 8°C. **NO LOS CONGEE.** Para determinar la estabilidad de los componentes sin abrir, consulte la fecha de caducidad en las etiquetas de la caja o del frasco.

Solución R1: 60 días refrigerada en el analizador o a entre 2 y 8°C.

Solución R2: 60 días refrigerada en el analizador o a entre 2 y 8°C.

Recogida y manipulación de muestras

Las muestras de suero o plasma (heparina de sodio o de litio; ácido edético [EDTA] con sodio) son adecuadas para utilizarse en el análisis. No induzca la formación de espuma y evite las congelaciones y descongelaciones repetidas para mantener la integridad de la muestra desde el momento de la recogida hasta el del análisis. Centrifugue las muestras que contengan partículas. Tape las muestras, almacénelas a entre 2 y 8°C y analicelas en la semana posterior; si la muestra debe enviarse a algún sitio, tápela y manténgala congelada. Almacene las muestras a -20°C y analicelas en las 4 semanas posteriores. **Manipule todas las muestras de pacientes como si pudieran ser infecciosas.**

Procedimiento del análisis

Para la realización de este análisis pueden utilizarse analizadores químicos capaces de mantener una temperatura constante, pipetear muestras, mezclar reactivos, medir índices enzimáticos y cronometrar la reacción de manera precisa. Microgenics, parte de Thermo Fisher Scientific puede suministrar hojas de aplicación con los parámetros específicos de los instrumentos.

NOTA: si el analizador no lee el código de barras, puede introducirse manualmente la secuencia numérica de la etiqueta del código de barras mediante el teclado.

Control de calidad y calibración¹¹

Se recomienda realizar una calibración de dos puntos:

- tras cambiar el frasco de reactivo,
- tras cambiar el lote de reactivo, y
- cuando lo requieran los procedimientos de control de calidad.

Verificación de la calibración: no es necesaria.

Las prácticas correctas de laboratorio recomiendan efectuar al menos dos niveles (puntos alto y bajo de decisión médica) de control de calidad cada día que se analicen muestras de pacientes, y cada vez que se realice una calibración. Vigile los valores de los controles para comprobar si muestran tendencias o cambios. Si se detectan tendencias o cambios, o si el control no se recupera dentro del rango especificado, revise todos los parámetros de funcionamiento. Si desea más información y recomendaciones sobre el material de control adecuado, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica al cliente. Todos los requisitos de control de calidad deben realizarse de acuerdo con las normas o los requisitos de acreditación locales, estatales o federales.

Resultados y valores esperados

El análisis CEDIA Teofilina II está diseñado para cuantificar concentraciones de teofilina de entre 0,8 y 40 µg/mL en muestras de pacientes.

Las muestras que obtengan valores superiores a 40 µg/mL pueden clasificarse como superiores a 40 µg/mL; también puede diluirse una parte de la muestra con una parte de calibrador bajo y volverse a analizar. El valor obtenido en el segundo análisis debe hallarse de la forma siguiente:

$$\text{Valor real} = (2 \times \text{valor diluido}) - \text{concentración del calibrador bajo}$$

Las muestras que obtengan resultados inferiores a la concentración mínima detectable por el análisis deben clasificarse como < 0,8 µg/mL.

Utilice el siguiente factor de conversión para convertir µg/mL a µmol/L:

$$\begin{aligned} \mu\text{g/mL} \times 5,55 &= \mu\text{mol/L} \\ \mu\text{mol/L} \times 0,18 &= \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

Los siguientes datos publicados pueden utilizarse como referencia de las concentraciones terapéuticas y tóxicas de teofilina:

Investigador	Rango terapéutico µg/mL	Rango tóxico µg/mL
Mitenko and Ogilvie ¹²	5-20	
Buelow et al. ¹³	8-20	
Hendeles and Weinberger ²	10-20	
Weinberger and Bronsky ¹⁴	8-20	
Aranda et al. ³	5-15	
Ogilvie ⁴		> 20
Jacobs et al. ⁵		> 20

Limitaciones

1. La incidencia de pacientes con anticuerpos anti-β-galactosidasa de E. coli es extremadamente baja. No obstante, con algunas muestras que contengan dichos anticuerpos pueden obtenerse resultados artificialmente altos que no se ajusten al perfil clínico.
2. Debido a la reactividad cruzada con el ácido 1,3-dimetilúrico, el análisis CEDIA Teofilina II no debe utilizarse para determinar las concentraciones de teofilina en muestras de pacientes urémicos.¹⁵⁻¹⁹
3. Como en todos los análisis que emplean anticuerpos de ratón, existe la posibilidad de que los anticuerpos antirratón humanos (HAMA) de la muestra interfieran y hagan que se obtengan resultados falsos demasiado altos.

Características específicas de rendimiento

A continuación se muestran los datos de rendimiento típicos obtenidos con el analizador Hitachi 911.²⁰ Los resultados obtenidos en su laboratorio pueden ser distintos a estos datos. Para obtener información sobre el rendimiento específico de otros analizadores, consulte el protocolo de aplicación específico del analizador.

Precisión

Los estudios de la precisión que emplearon reactivos envasados y sueros de control arrojaron los siguientes resultados en µg/mL siguiendo las pautas modificadas de la NCCLS para la realización de repeticiones de experimentos.

	Precisión Intraserial			Precisión Total		
	n	120	120	120	120	120
\bar{x} (µg/mL)	5,1	15,1	29,3	5,1	15,1	29,3
SD (µg/mL)	0,2	0,3	0,4	0,26	0,36	0,59
CV%	3,3	1,9	1,3	5,1	2,4	2,0

Comparación de métodos

Al comparar los resultados del análisis CEDIA Teofilina II (y) con los de un inmunoanálisis de polarización de fluorescencia comercial (x), se obtuvo la siguiente correlación (en µg/mL):

Regresión de	Deming Regresión lineal
$y = 1,01x - 0,41$	$y = 1,01x - 0,38$
$r = 0,997$	$r = 0,997$
$Sy.x = 0,47$	$Sy.x = 0,67$

Número de muestras medidas: 125

Las concentraciones de la muestra estuvieron entre 0,9 y 37,4 µg/mL.

Linealidad

Se diluyó una muestra de alta concentración con el calibrador bajo. A continuación se determinó el porcentaje de recuperación dividiendo el valor obtenido con el análisis por el valor esperado.

% Muestra de Alta Concentración	Valor Esperado (µg/mL)	Valor Analizado (µg/mL)	% Recuperación
100,0	-	46,9	-
90,0	42,2	42,1	100
80,0	37,5	38,3	102
70,0	32,8	33,6	102
60,0	28,1	29,5	105
50,0	23,5	24,9	106
40,0	18,8	19,9	106
30,0	14,1	14,5	103
20,0	9,4	9,6	102
10,0	4,7	4,4	93,6
0,0	-	0,0	-

Recuperación

Se diluyó una muestra con alta concentración de teofilina (una muestra con baja concentración de teofilina a la que se añadió teofilina hasta obtener una concentración que estaba a un 10% del rango del análisis) con una muestra sin analito. A continuación se determinó el porcentaje de recuperación dividiendo el valor obtenido con el análisis por el valor esperado.

% Muestra de Alta Concentración	Valor Esperado (µg/mL)	Valor Analizado (µg/mL)	% Recuperación
100,0	-	46,3	-
90,0	41,7	42,3	101
80,0	37,1	38,2	103
70,0	32,5	34,3	106
60,0	27,9	29,8	107
50,0	23,2	25,1	108
40,0	18,6	20,0	108
30,0	14,0	14,8	106
20,0	9,4	10,0	106
10,0	4,8	4,7	100
0,0	-	0,1	-

Especificidad

Se comprobó la reactividad cruzada con el análisis de los siguientes compuestos originales.

Compuesto	Concentración Analizada (µg/mL)	% de Reactividad Cruzada
Ácido 1,3,7-trimetilúrico	1.000	0,5
Ácido 1,3-dimetilúrico	200	9,8
Ácido 1,7-dimetilúrico	1.000	0,1
1,7-dimetilxantina	1.000	1,8
Ácido 1-metilúrico	1.000	0,1
1-metilxantina	1.000	1,3
Ácido 3,7-dimetilúrico	1.000	0,5
Ácido 3-metilúrico	1.000	0,2
3-metilxantina	1.430	1,4
7-(2-hidroxi)etil teofilina	1.430	1,4
7-(b-hidroxi)propil teofilina	1.818	1,1
Ácido 7-metilúrico	1.000	< 0,08
7-metilxantina	1.000	0,2
8-cloroteofilina	360	5,6
Alopurinol	1.000	0,1
Ampicilina	2.000	< 0,08
Cafeína	645	3,1
Clindamicina	2.000	< 0,08
Diprofilina	2.000	0,7
Fenobarbital	2.000	< 0,08
Heparina	2.000	< 0,08
Hipoxantina	1.000	< 0,08
Prednisona	2.000	< 0,08
Pseudoefedrina	2.000	< 0,08
Sultiam	1.000	< 0,08
Terbutalina	2.000	< 0,08
Teobromina	800	2,5
Urea	2.000	< 0,08
Ácido úrico	1.000	< 0,08
Xantina	1.000	< 0,08
Xantosina	1.000	< 0,8

No se observaron interferencias en el análisis CEDIA Teofilina II con:

Sustancia	Concentración	Sustancia	Concentración
Bilirrubina	≤ 66 mg/dL	Proteínas totales	≤ 12,9 g/dL
Hemoglobina	≤ 1.000 mg/dL	Triglicérido	≤ 1,0 g/dL

Sensibilidad

La concentración mínima detectable del análisis CEDIA Teofilina II es de 0,8 µg/mL (4,4 µmol/L). Este valor se determinó calculando la concentración de teofilina que producía una respuesta igual a dos desviaciones estándar por encima de la del calibrador bajo.

Bibliografía

- Rall TW, The xanthines. In: Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. eds: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: MacMillan Publishing Company, 1980: 592-607.
- Hendel L, Weinberger MM: Theophylline therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, eds: Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. New York: Gross Townsend Frank, Inc., 1981: vol 1, pp 31-66.
- Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD, Loughnan PM, Neims AH: Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. New England Journal of Medicine 1976;295: 413-416.
- Ogilvie RI: Clinical pharmacokinetics of theophylline. Clinical Pharmacokinetics 1978;3:267-293.
- Jacobs MH, Senior RM, Kessler G: Clinical experience with theophylline. Relationships between dosage, serum concentration, and toxicity. Journal of the American Medical Association 1976;235:1983-1986.
- Weinberger MW, Matthay RA, Ginchansky EJ, Chidsey CA, Petty TL: Intravenous aminophylline dosage. Use of serum theophylline measurement for guidance. Journal of the American Medical Association 1976;235: 2110-2113.
- Zwillich CW, Sutton FD, Neff TA, Cohn WM, Matthay RA, Weinberger MM: Theophylline-induced seizures in adults. Correlation with serum concentrations. Annals of Internal Medicine 1975;82: 784-787.
- Piafsky KM, Ogilvie RI: Drug therapy. Dosage of theophylline in bronchial asthma. New England Journal of Medicine 1975;292:1218-1222.
- Leung P, Kalisher A, Bell TD: Variation in theophylline clearance rate with time in chronic childhood asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1977;59: 440-444.
- Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, Manning WB, Zoccoli MA: CEDIA, a New Homogeneous Immunoassay System. Clin Chem 1986;32(9): 1637-1641.
- Datos sobre trazabilidad archivados en Microgenics Corporation, parte de Thermo Fisher Scientific.
- Mitenko, P.A. and Ogilvie, R.I.: Rational intravenous doses of theophylline. New England Journal of Medicine 1973b;289: 600-603.
- Buelow KB, Larsson H, Leideman T: Plasma theophylline level and ventilatory function in chronic obstructive pulmonary disease during prolonged oral treatment with choline theophyllinate. European Journal of Clinical Pharmacology 1975;8: 119-123.
- Weinberger MM, Bronsky EA: Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. Journal of Pediatrics 1974;84:421-427.
- Breiner R, McComb Lewis S, Wong, SHY, Marzouk N, Kapke GF: Positive interference with immunoassay of theophylline in serum of uremics, letters to the editor. Clin. Chem. 1985;31:1575-1577.
- Nelson KM, Mathews SE, Bowers LD: Theophylline concentrations may be falsely high in serum or uremic patients (letter to the editors). Clin Chem 1983;29: 2125-2126.
- Nicot G, Charnes JP, Lachatre G, Sautereau D, Valette JP, Eichler E, Leroux-Robert C: Theophylline toxicity risks and chronic renal failure. Int J Clin Pharmacol 1989;27:398-401.
- Opein KE, Ainaidi V, Raisys VA, Smith CM, Messener LJ: Increase in apparent theophylline concentration in the serum of two uremic patients as measured by some immunoassay methods (caused by 1,3-dimethyluric acid?) (letters to the editors). Clin Chem 1983;29:1698-1699.
- Patel JA, Clayton LT, LeBel CP, McClatchey KD: Abnormal theophylline levels in plasma by fluorescence polarization immunoassay in patients with renal disease. Ther. Drug Monit. 1984;6:458-460.
- Datos archivados en Microgenics Corporation, parte de Thermo Fisher Scientific.

Glosario:

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 EE.UU.
Servicio al cliente y de
asistencia técnica en EE.UU:
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany



Para actualizaciones de folletos, visite:
www.thermofisher.com/diagnostics

Otros países:

Póngase en contacto con su representante local de Thermo Fisher Scientific.