

ARK™ Gabapentin Assay

Lea atentamente el presente folleto ilustrativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo de gabapentina ARK. Aténgase a las instrucciones que figuran en este folleto. No se garantizará la fiabilidad de los resultados del ensayo en caso de que no se observen las instrucciones de este folleto ilustrativo.

Notificar cualquier incidente grave que se haya producido en relación con el producto al fabricante y a la autoridad competente correspondiente, según proceda. Existe un resumen de seguridad y rendimiento disponible a través de EUDAMED (base de datos europea sobre productos sanitarios), SRN: US-MF-000023925.

Atención al cliente


48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 EE. UU.
 Tel.: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com













EC	REP
----	-----

Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 Países Bajos

CH	REP
----	-----

MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Suiza

Leyenda de los símbolos empleados

	Código del lote	 YYYY-MM-DD	Fecha de caducidad
	N° de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado	 2797	Marca CE con el número de organismo notificado
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Límite de temperatura
	Consultar las instrucciones de uso		Reactivo 1/ Reactivo 2
Rx Only	Para uso exclusivo bajo prescripción médica		

1 Nombre

ARK™ Gabapentin Assay

2 Uso previsto

El Ensayo de gabapentina de ARK es un inmunoensayo enzimático homogéneo concebido para la determinación cuantitativa de la gabapentina en suero o plasma humanos en analizadores químicos clínicos automatizados. Las concentraciones de gabapentina arrojan informaciones útiles para la gestión de pacientes tratados con gabapentina.

3 Resumen y explicación de la prueba

La gabapentina [Neurontin®, ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético] está indicada como terapia complementaria en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes de edad superior a los 12 años con epilepsia y como terapia complementaria en el tratamiento de crisis parciales en pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años. Además, la gabapentina es indicada para el control de la neuralgia postherpética en adultos. ¹

4 Principios del procedimiento

El Ensayo de gabapentina ARK es un inmunoensayo homogéneo basado en la competición entre el fármaco presente en la muestra y la gabapentina marcada con la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) a la hora de unirse al reactivo con anticuerpo. Cuando el último se une al anticuerpo, la actividad enzimática disminuye. En presencia de fármaco de la muestra la actividad enzimática aumenta y es directamente proporcional a la concentración del fármaco. La enzima activa convierte la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en NADH cuyo nivel se mide mediante espectrofotometría al estar en relación con la variación de absorbancia. La G6PDH sérica endógena no interfiere en los resultados porque la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana usada en el ensayo.

5 Reactivos

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5025-0001-00	Ensayo de gabapentina ARK	1 X 28 ml
5025-0001-01	Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpos policlonales de conejo contra la gabapentina, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	
	Reactivo R2 – Enzima Gabapentina, marcada con G6PDH bacteriana, tampón, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 X 14 ml

Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo de gabapentina ARK se suministran en forma líquida, listos para el uso y pueden ser usados justo después de sacarlos del frigorífico. Cuando no se están usando, los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2-8°C (36-46°F) de pie y con el tapón de rosca bien cerrado. Si se han almacenado correctamente a las condiciones indicadas, los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. No congelar los reactivos. Evitar la exposición prolongada a temperaturas superiores a los 32°C (90°F). **Un almacenamiento incorrecto de los reactivos puede comprometer el resultado del ensayo.**

Los productos ARK para la gabapentina contienen $\leq 0,09\%$ de azida de sodio. Como medida de precaución, se debería enjuagar la tubería afectada y la instrumentación con agua abundante para prevenir la posible acumulación de azidas metálicas explosivas. No se requieren precauciones especiales a la hora de manejar los demás componentes del ensayo.

6 Advertencias y precauciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*. Para uso exclusivo bajo prescripción médica.
- Los reactivos **R1** y **R2** se suministran juntos en un kit y no se deberían intercambiar con reactivos que lleven otro número de lote.
- Los reactivos contienen $\leq 0,09\%$ de azida de sodio.

7 Recogida de muestras y preparación para el análisis

- Cada laboratorio es responsable de suministrar una muestra válida para el análisis de acuerdo con sus procedimientos de calidad.
- Se precisa suero o plasma. Es buena práctica usar la misma matriz de muestra para el mismo paciente con el fin de obtener una mayor homogeneidad de los resultados. Hay que tomar una muestra en estado estable (nivel mínimo, antes de la administración) para garantizar una correcta monitorización terapéutica de la gabapentina. Anotar el tiempo transcurrido del momento de recogida de la sangre desde la última administración.
- No usar sangre entera. Con este ensayo es posible emplear los siguientes anticoagulantes.
 - Heparina de sodio
 - Heparina de litio
 - EDTA potásico
- Recoger la sangre con tubos adecuados para el uso de la monitorización terapéutica del fármaco (TDM).
- Siga las recomendaciones del fabricante del tubo de recogida para la recogida, el procesamiento y la centrifugación

- El documento GP44-A4 del CLSI describe los procedimientos para minimizar los artefactos debidos a la recogida y manipulación de muestras para pruebas de laboratorio usuales.²⁵
- No provocar la formación de espuma y evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados con el fin de conservar la integridad de la muestra desde el momento de su recogida hasta el momento en el que se ejecuta el ensayo.
- La presencia de fibrina, de hematíes o de otra materia particulada puede alterar el resultado. Asegurarse de que la centrifugación sea correcta.
- La presencia de burbujas o espuma en las muestras puede dar lugar a volúmenes insuficientes y resultados erróneamente bajos.
- Cada laboratorio debe consultar la bibliografía disponible y los datos internos relativos a la estabilidad de las muestras.
- Es preferible ejecutar la prueba en muestras recientes. Las muestras clarificadas pueden almacenarse una semana como máximo a una temperatura comprendida entre 2 y 8°C. Si la prueba se va a retrasar más de una semana, las muestras podrán almacenarse congeladas ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) por un tiempo máximo de cuatro semanas antes de ser analizadas (criterio de aceptación: $\pm 10\%$). Se recomienda limitar el número de congelaciones y descongelaciones. Se ha comprobado que las muestras resisten tres ciclos de congelación-descongelación si se almacenan a -20°C .
- **Manipular todas las muestras procedentes de pacientes como potencialmente infecciosas.**

8 Procedimiento

Material suministrado

Ensayo de gabapentina ARK **REF** 5025-0001-00

Ensayo de gabapentina ARK, Roche® cobas c pack – **REF** 5025-0001-01

Material requerido (se suministra por separado)

Calibrador de gabapentina ARK **REF** 5025-0002-00

Controles de calidad - Control de gabapentina ARK **REF** 5025-0003-00

Instrumentación

Antes del uso, puede ser necesario transferir los reactivos **R1** y **R2** a recipientes específicos del analizador en cuestión. Evitar la contaminación cruzada de **R1** y **R2**.

Existen numerosos analizadores químico-clínicos automatizados con determinación fotométrica de la tasa a 340 nm que son adecuados. Consultar la hoja de aplicación específica del analizador para programar el Ensayo de gabapentina de ARK disponible por parte de su distribuidor o del servicio de atención al cliente de ARK. Las Hojas de Protocolo de Aplicación que han sido categorizadas CLIA o llevan el distintivo CE han sido verificadas por el fabricante. Es responsabilidad del laboratorio

realizar toda la validación apropiada para el uso del ensayo con otros ajustes o analizadores.

Para el mantenimiento cotidiano correcto, consultar el manual de instrucciones del instrumento.

Secuencia del ensayo

Para ejecutar o calibrar correctamente el ensayo, véase el manual específico de la instrumentación.

Calibración

Ejecutar una calibración completa (de 6 puntos) usando los Calibradores de gabapentina de ARK A, B, C, D, E, y F; ejecutar los calibradores por duplicado. Con cada nuevo número de lote del kit de reactivos es preciso ejecutar una nueva calibración. Verificar la curva de calibración con controles de calidad de al menos dos niveles en conformidad con el plan de aseguramiento de calidad fijado en el laboratorio.

Cuándo repetir la calibración

- Siempre que se vayan a utilizar reactivos de un nuevo lote
- Siempre que resulte necesario en base a los resultados del control de calidad
- Siempre que lo prevean los protocolos estándar de laboratorio

Control de calidad (QC)

Los laboratorios deben establecer procedimientos QC para el Ensayo de gabapentina ARK. Todos los controles de calidad y las pruebas se deben ejecutar en cumplimiento de las normativas locales, regionales o nacionales y de los requisitos de acreditación.

La buena práctica de laboratorio prevé que sean testados al menos dos niveles (puntos de decisión médica alto y bajo) del control de calidad todos los días, que se realice el ensayo de las muestras del paciente y que se efectúe cada vez una calibración. Monitorizar constantemente si los valores de control presentan alguna tendencia o desviación. Si se detecta alguna tendencia o desviación o si el control no recupera dentro del margen especificado, verificar todos los parámetros operativos siguiendo los procedimientos de calidad clínicos y de laboratorio. Para más información, contactar a nuestro servicio de atención al cliente.

Protocolo de dilución manual

Para calcular los niveles de fármaco en las muestras que superen el límite superior del análisis cuantitativo, diluir la muestra a mano con el calibrador cero (CAL A). Multiplicar los resultados del ensayo por el factor de dilución. Se recomienda un factor de dilución cuádruple.

Factor de dilución manual = $\frac{\text{volumen de la muestra} + \text{volumen del CAL A}}{\text{Volumen muestra}}$

9 Resultados

La unidad para expresar los resultados es $\mu\text{g/ml}$ o $\mu\text{mol/l}$. * Para convertir los resultados de $\mu\text{g/ml}$ a $\mu\text{mol/l}$ de gabapentina, multiplique por 5,84 el valor en $\mu\text{g/ml}$. El valor de gabapentina de este ensayo debería ser usado en relación con otras informaciones clínicas. Si el resultado es algún código de error, consultar el manual de instrucciones del instrumento para interpretarlo correctamente.

10 Limitaciones del procedimiento

Este ensayo está concebido exclusivamente para su uso con suero o plasma; atenerse a los Apartados **Recogida de muestras y Preparación para el análisis**. En general se considera buena práctica usar siempre el mismo método (y la misma matriz) para cada paciente, debido al potencial de variabilidad entre método y método. Véase el Apartado **Valores previstos** más abajo.

11 Valores previstos

Aún no se ha definido exactamente ningún margen terapéutico para la gabapentina. Se ha propuesto un rango de referencia entre 2 $\mu\text{g/ml}$ y 20 $\mu\text{g/ml}$ ^{2, 3}. Existen estudios que sugieren que es posible obtener la mejor respuesta a la gabapentina en pacientes con crisis parciales difíciles de tratar a concentraciones $>2 \mu\text{g/ml}$ ⁴ o en un rango entre 4 - 11 $\mu\text{g/ml}$ ⁵, mientras otros apuestan por un rango más alto, es decir, entre 6 - 21 $\mu\text{g/ml}$ ². Se ha informado que la toxicidad con gabapentina tiende a producirse con mayor frecuencia cuando las concentraciones séricas superan los 25 $\mu\text{g/ml}$.⁶ La variabilidad entre individuos puede estar influida por una absorción del fármaco saturable dependiente de la dosis y, por tanto, por propiedades farmacocinéticas variables.⁷

Una insuficiencia renal conlleva un riesgo elevado de acumular gabapentina y manifestar toxicidad. La bibliografía,⁸⁻¹⁷ declara que la toxicidad por gabapentina en pacientes con función renal alterada puede manifestarse en forma de coma, mioclono, temblores, pérdida de audición, alteración del nivel de conciencia, trastornos del estado mental o rabdomiólisis. Los pacientes de edad avanzada sin enfermedad renal conocida pueden presentar una relación concentración/dosis de gabapentina más alta que los adultos jóvenes.¹⁸

La monitorización de las concentraciones de gabapentina no puede ser el único método de gestión de la terapia farmacológica. Los valores de este ensayo deberían ser usados en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos. Es tarea de los médicos monitorizar cuidadosamente los pacientes durante la terapia y el ajuste de la dosis. Puede ser necesario realizar varias mediciones de la gabapentina.

El rango de referencia citado de concentraciones de fármaco solamente debe implicar un límite inferior por debajo del cual es relativamente improbable que se produzca una respuesta terapéutica, y un límite superior por encima del cual es relativamente probable que se manifieste toxicidad en los grupos de pacientes objetos de estudio. En general, los médicos que utilizan rangos de referencia de este tipo deben ser conscientes de que, debido a la variabilidad entre individuo e individuo, algunos pacientes podrían obtener un beneficio terapéutico con concentraciones séricas del fármaco fuera de estos rangos, y otros pacientes podrían padecer toxicidad con niveles por debajo del límite inferior del rango de referencia. Ya que la gabapentina presenta un tiempo de semivida relativamente breve, el muestreo de tiempo en relación con la dosis de ingestión es importante para la interpretación de la concentración de fármaco. Se recomienda definir un momento "estándar" para la recogida de la muestra de manera que las concentraciones séricas de mínimo se midan justo antes de la administración siguiente, preferiblemente por la mañana.³

12 Características de rendimiento específicas

Las características de rendimiento que se indican a continuación fueron obtenidas con un analizador Roche/Hitachi 917. Cada laboratorio es responsable de verificar el rendimiento usando los parámetros establecidos para sus analizadores.

Sensibilidad

Límite de cuantificación (LoQ)

El LoQ del Ensayo de gabapentina de ARK fue calculado en conformidad con el EP17-A de CLSI y está definido como la concentración más baja para la que se observa una precisión y una recuperación entre ensayos aceptable ($\leq 20\%$ CV con $\pm 15\%$ de recuperación). Se obtuvo un LoQ de 0,75 $\mu\text{g/ml}$, un valor que está en relación con las características del analizador empleado.

Margen del ensayo

Los márgenes del ensayo son de 0,75 a 40,0 $\mu\text{g/ml}$. Anotar los resultados por debajo de este margen como $< 0,75 \mu\text{g/ml}$ o anotar como debajo del LoQ inferior establecido en su laboratorio para el analizador en cuestión. Anotar los resultados por encima de este margen como $> 40,00 \mu\text{g/ml}$ o como resultados superiores al LoQ superior establecido en su laboratorio para el analizador en cuestión.

Recuperación

La exactitud (recuperación analítica) se calculó añadiendo gabapentina concentrada a suero humano negativo a la gabapentina. Fue añadido un volumen determinado de un concentrado procedente de un lote de

gabapentina altamente pura al suero humano negativo a la gabapentina, representándose así las concentraciones del fármaco a través del margen del ensayo. Fueron ensayadas seis réplicas de cada muestra en un analizador químico-clínico automatizado. Fue calculado el promedio de los resultados y comparado con la concentración teórica para calcular el valor porcentaje de la recuperación. Los resultados se muestran a continuación.

$$\% \text{ de recuperación} = \frac{100 \times \text{Concentración media recuperada}}{\text{Concentración teórica}}$$

Concentración del interferente (µg/ml)	Concentración del interferente (µg/ml)	(%) Recuperación
1,0	0,99	98,5
2,0	2,07	103,3
3,5	3,55	101,3
9,0	8,98	99,7
16,0	16,03	100,2
22,0	22,00	100,0
28,0	27,85	99,5
35,0	35,59	101,7
40,0	41,49	103,7

Porcentaje medio de recuperación: 100,9%

Linealidad

Los estudios de linealidad se realizaron como recomienda el Protocolo EP6-A del CLSI/NCCLS. Fue preparada una muestra de suero de 48,0 µg/ml y se hicieron diluciones proporcionales con suero humano negativo a la gabapentina. Las concentraciones de gabapentina oscilaban entre 0,75 y 48,0 µg/ml. La linealidad a diluciones específicas fue considerada aceptable si la diferencia porcentual era del ±10% entre los valores de regresión previstos de primer y de segundo orden, o ±15% ≤ 1,0 µg/ml. Los resultados se muestran a continuación.

Concentración (µg/ml)	Resultados (µg/ml)	Resultados previstos (de primer orden)	Resultados previstos (de segundo orden)	Diferencia (en %)
0,75	0,73	0,76	0,85	12,0
1,0	1,0	1,0	1,1	8,4
2,4	2,4	2,4	2,4	2,2

3,2	3,3	3,2	3,2	1,1
4,8	4,9	4,8	4,8	0,0
8,0	8,0	8,0	7,9	-0,7
12,0	11,9	12,0	11,9	-0,9
24,0	23,6	23,9	23,8	-0,6
32,0	31,8	31,9	31,8	-0,3
40,0	39,7	39,8	39,9	0,2
48,0*	48,1	47,8	48,1	0,6

*Concentración excede el límite notificable.

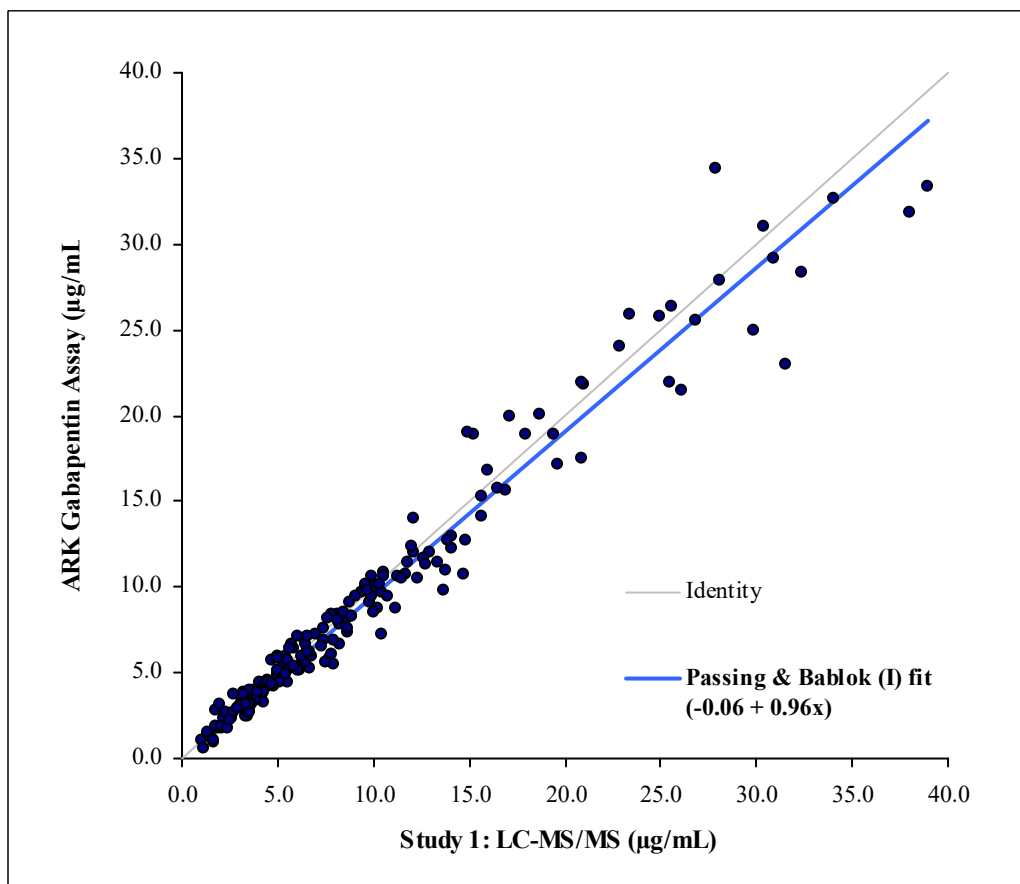
Comparación de métodos

Fueron investigadas las correlaciones ateniéndose al protocolo EP9-A2 de CLSI/NCCLS. Los resultados del Ensayo de gabapentina ARK se compararon con los resultados de tres estudios que usaban métodos combinados de cromatografía líquida de alto rendimiento y espectrometría de masa (LC-MS/MS, Estudio 1), HPLC (Estudio 2) y LC-MS/MS (Estudio 3).

Estudio 1

Las concentraciones de gabapentina obtenidas con LC-MS/MS oscilaban entre 1,0 y 39,0 µg/ml. Los valores de gabapentina ARK oscilaban entre 0,6 y 34,4 µg/ml. Abajo figuran los resultados del análisis de la regresión de Passing-Bablok¹⁹ para este estudio (con límites de confianza del 95%).

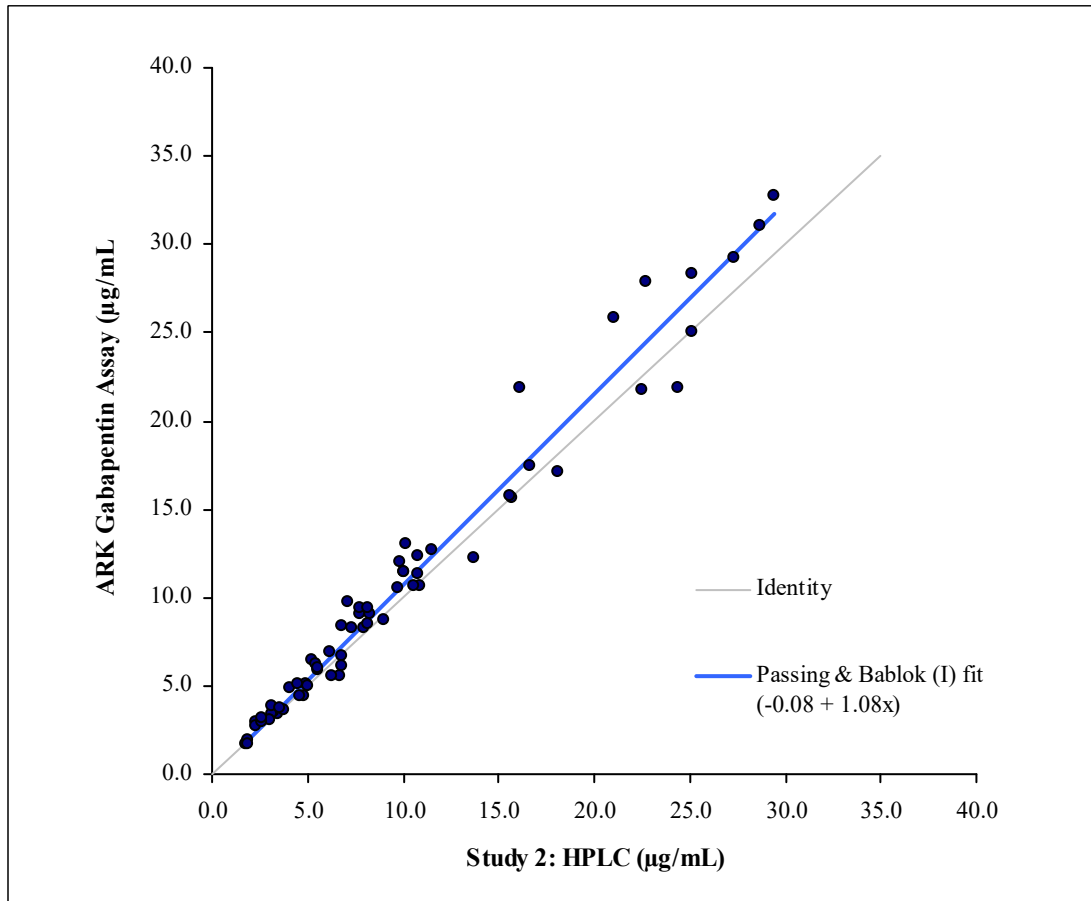
Pendiente	0,96	(de 0,92 a 0,99)
Intersección en y	- 0,06	(de - 0,28 a 0,18)
Coefficiente de correlación (r ²)	0,96	(de 0,95 a 0,97)
Número de muestras	183	



Estudio 2

Las concentraciones de gabapentina medidas con HPLC oscilaban entre 1,8 y 29,4 µg/ml. Los valores obtenidos con el Ensayo de gabapentina ARK oscilaban entre 1,6 y 32,6 µg/l. Abajo figuran los resultados de la regresión de Passing-Bablok¹⁹ para este estudio (con límites de confianza del 95%).

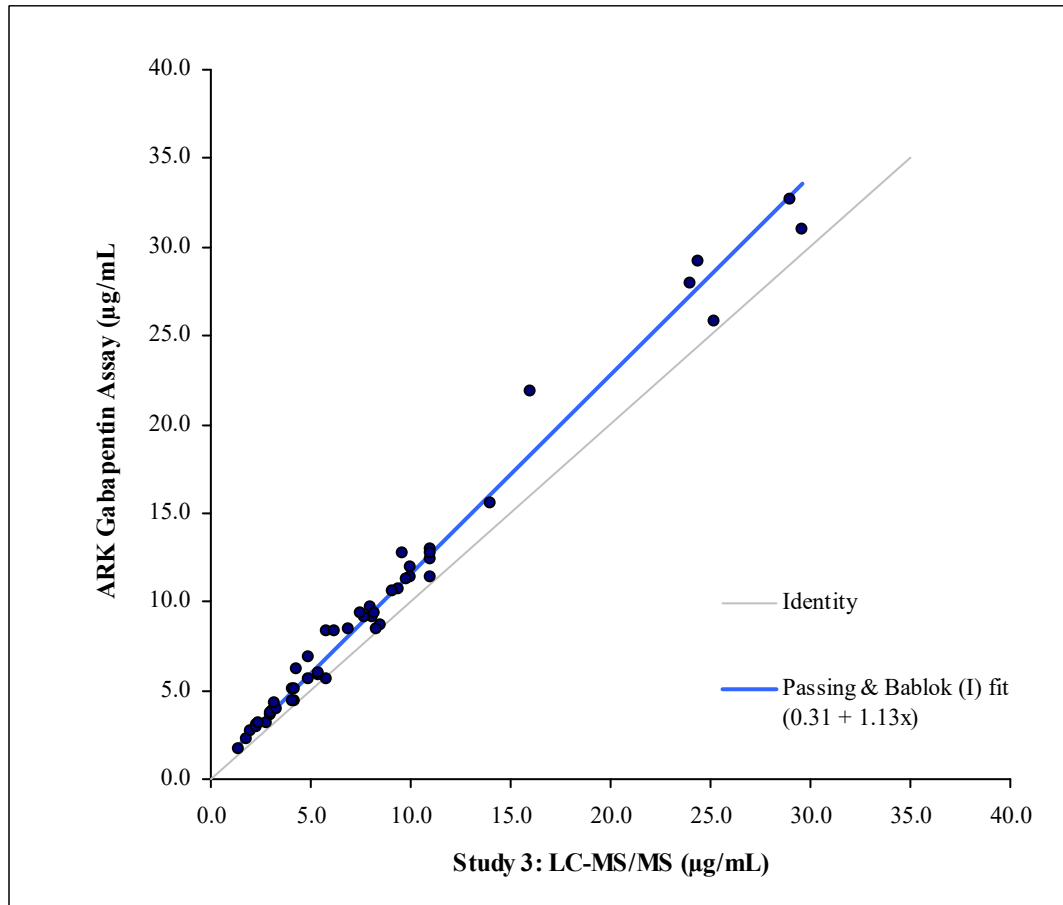
Pendiente	1,08	(de 1,03 a 1,13)
Intersección en y	-0,08	(- 0,35 a 0,25)
Coefficiente de correlación (r ²)	0,97	(de 0,95 a 0,98)
Número de muestras	64	



Estudio 3

Las concentraciones de gabapentina obtenidas con LC-MS/MS oscilaban entre 1,4 y 29,6 µg/ml. Los valores obtenidos con el Ensayo de gabapentina ARK oscilaban entre 1,6 y 32,6 µg/l. Abajo figuran los resultados de la regresión de Passing-Bablok¹⁹ para este estudio (con límites de confianza del 95%).

Pendiente	1,13	(de 1,08 a 1,17)
Intersección en y	0,31	(de 0,06 a 0,52)
Coefficiente de correlación (r ²)	0,98	(de 0,97 a 0,99)
Número de muestras	49	



Precisión

La precisión fue determinada según el procedimiento descrito en el protocolo EP5-A2 de CLSI/NCCLS. En el estudio fueron usados controles de tres niveles y tres muestras mezcladas de suero humano que contenían gabapentina. Cada nivel fue ensayado por cuadruplicado dos veces al día durante 20 días. Las series diarias distaban entre sí al menos dos horas. Fue calculada la precisión intraserial y la interdiaria, la DE total y los CVs porcentuales. Los resultados se muestran a continuación. Criterios de aceptación: <10% CV total.

Muestra	N	Promedio (µg/ml)	Intraserial		Interdiario		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Control de gabapentina ARK								
LOW (BAJO)	160	2,5	0,08	3,3	0,10	3,9	0,14	5,6
MID (MEDIO)	160	7,9	0,21	2,6	0,26	3,3	0,35	4,4
HIGH (ALTO)	160	24,6	0,48	1,9	0,65	2,7	0,88	3,6

Suero humano								
LOW (BAJO)	160	2,2	0,11	4,7	0,11	4,8	0,17	7,7
MID (MEDIO)	160	7,3	0,58	2,4	0,25	3,4	0,33	4,6
HIGH (ALTO)	160	24,9	0,54	2,2	0,97	3,9	1,17	4,7

Sustancias interferentes

Fueron realizados estudios de interferencias empleando como guía el protocolo EP7-A2 de CLSI/NCCLS. Fueron evaluadas concentraciones clínicamente altas de las siguientes sustancias potencialmente interferentes en sueros con niveles conocidos de gabapentina (aprox. 2 y 20 µg/ml). Fue ensayada cada muestra usando el Ensayo de la gabapentina de ARK junto con un control sérico de gabapentina. La medición de la gabapentina resultó en un error ≤10% en presencia de sustancias interferentes a los niveles testados.

Sustancia interferente	Concentración del interferente	Porcentaje de recuperación	
		2 µg/ml de gabapentina	20 µg/ml de gabapentina
Albumina	12 g/dl	102,1	98,2
Bilirrubina (conjugada)	70 mg/dl	95,2	98,3
Bilirrubina (no conjugada)	70 mg/dl	106,6	98,4
Colesterol	623 mg/dl	101,6	98,0
Gamma globulina	12 g/dl	103,2	99,7
Hemoglobina	1000 mg/dl	102,5	101,6
Intralipid®	1500 mg/dl	97,0	99,2
Factor reumatoide	1100 UI/ml	97,0	97,1
Triglicéridos	1220 mg/dl	105,6	99,6
Ácido úrico	30 mg/dl	106,6	97,9

Especificidad

La gabapentina se elimina de la circulación sistémica únicamente por excreción renal como fármaco inalterado y no se metaboliza de forma apreciable en humanos.¹ Por lo tanto, no se conocen metabolitos que puedan interferir en la medición de gabapentina.

Se testaron pues los fármacos que se suelen coadministrar con la gabapentina, como antiepilépticos o L-aminoácidos, con la finalidad de

determinar si estos compuestos afectan la cuantificación de las concentraciones de gabapentina con el Ensayo de gabapentina ARK. Se añadieron altos niveles de dichos compuestos a las mezclas de suero, con nivel terapéutico bajo (2 µg/ml) y nivel alto (20 µg/ml) de gabapentina. Se analizaron las muestras y las concentraciones de gabapentina en pacientes a los que se les había coadministrado fármacos antiepilépticos o L-aminoácidos comparando con un control sérico.

Fármacos que interfieren: pregabalina

Se analizó la pregabalina (de 15 a 100 µg/ml) en presencia de gabapentina en concentraciones baja (2 µg/ml) o alta (20 µg/ml). Concentraciones altas de pregabalina pueden interferir aumentando el nivel de gabapentina medido. Se ha informado que los niveles plasmáticos de pregabalina en pacientes en tratamiento oscilan aproximadamente entre 0,2 y 14,2 µg/ml.²⁰⁻²³ Se ha informado de niveles excesivos de pregabalina de hasta 60 µg/ml en combinación con la lamotrigina en un incidente de autointoxicación.²⁴ A continuación se muestran los resultados de las pruebas de interferencia.

Pregabalina (µg/ml)	Reacción cruzada en %		Recuperación porcentual	
	Gabapentina (2 µg/ml)	Gabapentina (20 µg/ml)	Gabapentina (2 µg/ml)	Gabapentina (20 µg/ml)
100	1,10	1,95	156,9	109,7
50	1,18	2,06	130,6	105,1
15	1,13	- 1,47	108,9	98,9

Habrá pues que interpretar con cautela los resultados del Ensayo de gabapentina de ARK si el paciente es tratado también con pregabalina.

Interferencia con fármacos

El anticuerpo específico para la gabapentina no presenta reacción cruzada con otros fármacos antiepilépticos ni coadministrados. Por otro lado, altos niveles de pregabalina podrían interferir debido a las similitudes estructurales con la gabapentina. Fue añadida una alta concentración de cada compuesto dentro del suero humano normal con los conocidos niveles de gabapentina (aprox. 2 y 20 µg/ml) para luego realizar un ensayo con un control sérico de gabapentina. La medición de la gabapentina resultó en un error ≤10% en presencia de compuestos a los niveles testados.

Compuesto	Concentración (µg/ml)	Porcentaje de recuperación	
		Gabapentina (2 µg/ml)	Gabapentina (20 µg/ml)
Ácido γ-aminobutírico	100	97,8	99,2
Ácido L-2- aminobutírico	100	98,6	99,2

Compuesto	Concentración (µg/ml)	Porcentaje de recuperación	
		Gabapentina (2 µg/ml)	Gabapentina (20 µg/ml)
Acetaminofén	200	98,7	98,1
Acetazolamida	100	99,2	98,6
Ácido acetilsalicílico	1000	100,6	100,4
Amikacina	100	100,2	98,7
Amitriptilina	20	98,2	97,9
Amoxapina	40	98,9	99,6
Anfotericina B	100	98,2	98,2
Ampicilina	100	100,8	100,0
Ácido ascórbico	100	97,3	98,3
Baclofeno	100	103,3	100,6
Bupropión	40	106,9	100,6
Cafeína	100	99,8	99,8
Carbamazepina	120	99,4	98,9
10,11-epóxido de carbamazepina	120	98,9	98,9
10-Hidroxi carbamazepina	100	102,8	100,4
Cloranfenicol	250	101,4	96,7
Clorpromazina	20	103,1	100,8
Citalopram	20	102,8	100,8
Clobazam	100	96,3	108,0
Clonazepam	20	101,2	101,4
Ciclosporina A	40	95,1	97,2
Diazepam	20	102,6	100,5
Digoxina	80	103,0	101,8
Doxepina	20	103,9	101,2
Eritromicina	200	97,9	98,9
Etolol	4000 (0,4%)	105,2	99,3
Etotoína	100	97,1	97,5
Etosuximida	250	95,8	99,6
Felbamato	250	98,2	99,1
Fluoxetina	20	103,8	101,2
Furosemida	100	95,2	98,0
Gentamicina	100	100,0	100,4
Haloperidol	20	102,5	101,7
Heparina	200 U/ml	94,8	96,2
Ibuprofeno	500	96,5	96,9
Imipramina	20	101,2	101,1
Kanamicina B	200	96,7	101,3
Lamotrigina	250	102,9	95,9
Levetiracetam	400	97,4	96,0
Lidocaína	100	97,7	98,7
Lincomicina	1000	102,4	100,4
Mefenitoína	100	100,6	99,6
Mesoridazina	40	106,2	96,2

Compuesto	Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	Porcentaje de recuperación	
		Gabapentina (2 $\mu\text{g/ml}$)	Gabapentina (20 $\mu\text{g/ml}$)
Metecilina	250	101,5	98,0
Naproxeno	600	100,2	97,3
Neomicina	1000	97,8	102,1
Niacina	100	98,9	100,3
Nitrazepam	20	96,5	97,5
Nortriptilina	20	101,6	97,1
Olanzapina	20	99,9	98,5
Oxcarbazepina	200	100,9	100,8
Paroxetina	40	102,4	96,0
2-fenil-etil-malonamida (PEMA)	1000	105,8	98,7
Penicilina V	100	95,8	99,0
Perfenazina	100	102,4	99,0
Fenobarbital	200	100,3	98,3
Fenitoína	200	96,9	93,6
Primidona	100	93,0	99,1
Procainamida	100	95,9	95,9
Proclorperazina	40	97,8	98,7
Ranitidina	100	97,2	98,3
Rifampicina	100	95,3	102,4
Risperidona	20	101,8	103,2
Sertralina	100	98,5	97,5
Espectinomocina	100	98,3	102,1
Stiripentol	100	95,9	96,7
Sulfametoxazol	400	97,5	98,0
Teofilina	200	103,0	100,5
Tioridazina	20	102,6	102,5
Tobramicina	100	94,6	100,3
Tiagabina	200	91,6	97,9
Topiramato	250	96,9	96,9
Trimetoprima	40	96,7	99,0
Ácido valproico	600	96,7	96,9
Vancomicina	250	100,3	99,8
Vigabatrina	150	101,3	99,9
Zonisamida	400	98,6	104,1

Interferencia con L-aminoácidos

La lista de L-aminoácidos a continuación dio resultados con <10% de error en la detección de gabapentina a las concentraciones testadas.

Compuesto	Concentración (µg/ml)	Porcentaje de recuperación	
		Gabapentina (2 µg/ml)	Gabapentina (20 µg/ml)
L-arginina	100	96,9	104,4
L-asparagina	100	95,1	101,8
Ácido L-aspártico	25	93,9	102,0
L-cisteína	25	92,6	101,9
Ácido L-glutámico	100	95,7	101,4
L-glicina	100	98,0	100,8
L-histidina	100	92,2	102,5
L-isoleucina	100	92,2	101,9
L-leucina	100	96,3	101,5
L-metionina	25	93,3	100,9
L-fenilalanina	50	94,4	99,6
L-serina	50	95,1	99,3
L-treonina	100	95,6	100,7
L-tirosina	100	93,9	99,0
L-alanina	150	98,9	97,0
L-lisina	150	97,8	98,2
L-prolina	150	96,0	98,3
L-valina	150	97,5	97,7
L-triptófano	150	98,0	99,1
L-glutamina	350	97,3	96,9

13 Bibliografía

1. *Prescribing Information for Neurontin®*, April 2009 [Información de prescripción de Neurontin®, abril de 2009]. Pfizer Inc. New York, NY.
2. Wilson, E. A. et al. 1998. *High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observations in 50 patients* [Dosis elevadas de gabapentina en epilepsia parcial refractaria: observaciones clínicas en 50 pacientes]. *Epilepsy Res* **29**:161–166.
3. Patsalos, P. N. et al. 2008. *Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring* [Fármacos antiepilépticos: directrices de buenas prácticas para la monitorización terapéutica de fármacos]: *A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies* [Un documento de posición de la subcomisión de monitorización de fármacos terapéuticos, Comisión de Estrategias Terapéuticas de la ILAE]. *Epilepsia* **49**:1239 – 1276.
4. Sivenius, J. et al. 1991. *Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures* [Estudio doble ciego de gabapentina en el tratamiento de las crisis parciales]. *Epilepsia* **32**:539-542.
5. Mirza, W. U. et al. 1999. *Role of gabapentin levels in the control of partial seizures* [Papel de los niveles de gabapentina en el control de las crisis parciales]. *Epilepsia* **40**(suppl 7):145.
6. Johannessen, S. I. et al. 2003. *Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs* [Seguimiento terapéutico de los nuevos fármacos antiepilépticos]. *Ther Drug Monit* **25**:347 – 363.
7. Stewart, B. H. et al. 1993. *A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma* [Un mecanismo de transporte saturable en la absorción intestinal de gabapentina es la causa subyacente de la falta de proporcionalidad entre el aumento de la dosis y los niveles del fármaco en plasma]. *Pharm Res* **10**:276–281.
8. Dogukan, A. et al. 2006. *Gabapentin induced coma in a patient with renal failure* [Coma inducido por gabapentina en un paciente con insuficiencia renal]. *Hemodial Int* **10**:168-169.
9. Butler, T. C. et al. 2003. *Flumazenil and dialysis for gabapentin induced coma* [Flumazenil y diálisis para el coma inducido por gabapentina]. *Ann Pharmacother*. **37**:74-76.
10. Holtkamp, M. et al. 2006. *Gabapentin-induced severe myoclonus in a patient with impaired renal function* [Mioclonía grave inducida por gabapentina en un paciente con deterioro de la función renal]. *J Neurol* **253**:382- 383.
11. Bookwalter, T. and Gitlin M. 2005. *Gabapentin-induced neurologic toxicities* [Toxicidades neurológicas inducidas por gabapentina]. *Pharmacotherapy* **25**:1817-1 819.

12. Zhang, C. et al. 2005. *Gabapentin induced myoclonus in end-stage renal disease* [Mioclonía inducida por gabapentina en la enfermedad renal terminal]. *Epilepsia* **46**:156-158.
13. Pierce, D. A. et al. 2008. *A Probable Case of Gabapentin-Related Reversible Hearing Loss in a Patient with Acute Renal Failure* [Un caso probable de pérdida auditiva reversible relacionada con gabapentina en un paciente con insuficiencia renal aguda]. *Clinical Therapeutics* **30**:1681-1684.
14. Hung, T-Y. et al. 2008. *Gabapentin toxicity: an important cause of altered consciousness in patients with uraemia* [Toxicidad por gabapentina: una causa importante de alteración del nivel de conciencia en pacientes con uremia]. *Emerg Med J* **25**:178–179.
15. Miller, A. and Price G. 2009. *Gabapentin Toxicity in Renal Failure: The Importance of Dose Adjustment* [Toxicidad de la gabapentina en la insuficiencia renal: la importancia del ajuste de la dosis]. *Pain Medicine* **10**:190-192.
16. Bilgir O, et al. 2009. *Gabapentin-Induced Rhabdomyolysis in a Patient with Diabetic Neuropathy* [Rabdomiólisis inducida por gabapentina en un paciente con neuropatía diabética]. *Inter Med* **48**:1085-1087
17. Zand, L. et al. 2010. *Gabapentin Toxicity in Patients with Chronic Kidney Disease: A Preventable Cause of Morbidity* [Toxicidad de la gabapentina en pacientes con insuficiencia renal crónica: una causa evitable de morbilidad]. *The American Journal of Medicine* **123**:367-373.
18. Armijo JA, et al. 2004. *Association between patient age and gabapentin serum concentration-to-dose ratio: A preliminary multivariate analysis* [Asociación entre la edad del paciente y la relación concentración sérica-dosis de gabapentina: un análisis multivariante preliminar]. *Ther Drug Monit.* **26**:633-637.
19. Bablok, W. et al. 1988. *A general regression procedure for method transformation* [Un procedimiento general de regresión para la transformación de métodos]. *Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry* [Aplicación de procedimientos de regresión lineal para estudios de comparación de métodos en química clínica]. Part III. *J. Clin Chem Clin Biochem* **26**:783 – 790.
20. French, J. A. et al. 2003. *Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures* [Ensayo dosis-respuesta del tratamiento complementario con pregabalina en pacientes con crisis parciales]. *Neurology* **60**: 1631–1637.
21. Arroyo, S. et al. 2004. *Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures* [Tratamiento complementario con pregabalina: un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y de respuesta a la dosis en adultos con crisis parciales]. *Epilepsia* **45**:20–27.

22. Berry, D. and Millington, C. 2005. *Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC* [Análisis de pregabalina en concentraciones terapéuticas en plasma/suero humano mediante HPLC de fase inversa]. *Ther Drug Monit* **27**:451–456.
23. May, T. W. et al. 2007. *Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: The influence of dose, age, and comedication* [Concentraciones séricas de pregabalina en pacientes con epilepsia: influencia de la dosis, la edad y la medicación]. *Ther Drug Monit* **29**:789-794.
24. Braga, A. J. and Chidley, K. 2007. *Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin* [Autointoxicación con lamotrigina y pregabalina]. *Anaesthesia* **62**: 524 – 527.
25. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition* [Procedimientos para la manipulación y el procesamiento de muestras de sangre para pruebas de laboratorio comunes; Directriz aprobada — Cuarta edición]. *CLSI document GP44-A4* [Documento GP44-A4 del CLSI]. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute* [Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio]; 2010.

14 Marcas registradas

ARK[™] es una marca registrada de **ARK** Diagnostics, Inc.

Donde aparezcan otros nombres de producto, estos también podrían ser marcas registradas.

U.S. Patent No. 8,828,665



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 EE. UU.

Revisado en marzo del 2025
1600-0182-00ES Rev 07