

RIDASCREEN® UST Monitoring

REF G09049



1. Uso previsto

Para el diagnóstico *in vitro*. RIDASCREEN® UST Monitoring es un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas previsto para la determinación cuantitativa de ustekinumab (UST, Stelara®) en suero y plasma humanos.

2. Resumen y descripción del ensayo

Monitorización terapéutica de fármacos

Ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se une a la subunidad p40 común a IL-12 e IL-23, evitando así la interacción con los receptores de citocina en las células T, los linfocitos citolíticos naturales y las células presentadoras de antígenos.¹ El UST se ha aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) moderada a grave, psoriasis en placas y artritis psoriática.²⁻⁴

Un fármaco únicamente puede ejercer su efecto farmacológico cuando se alcanzan concentraciones adecuadas en la circulación. La concentración en suero de biofármacos inmediatamente antes de la siguiente administración, definida como la concentración mínima, se ha utilizado en la monitorización terapéutica de fármacos (MTF). Datos recientes han mostrado una relación positiva entre la concentración en suero de UST, ya sea medido en el punto mínimo o intermedio, y los resultados clínicos en pacientes con enfermedad de Crohn y psoriasis en placas, respectivamente. Así pues, la MTF puede desempeñar un papel decisivo en la optimización del tratamiento.

RIDASCREEN® UST Monitoring utiliza anticuerpos monoclonales altamente específicos desarrollados en la Universidad de Leuven, Bélgica (KU Leuven). Fármacos anti-TNF (como infliximab, adalimumab, golimumab) o fármacos anti-integrina $\alpha_4\beta_7$ (como vedolizumab) no interfieren con la medición.

Como ejemplo de MTF, se describe el uso de las mediciones de concentraciones de UST en casos de psoriasis en placas y EC.

Enfermedad de Crohn

El UST se administra por vía intravenosa (IV) en la semana 0 y a partir de entonces cada 8 semanas de manera subcutánea (SC). Los ensayos de inducción UNITI-1 y -2 demostraron que 33,7 % y 55,5 % de los pacientes tuvieron una respuesta clínica en la semana 6, respectivamente. Durante la terapia de mantenimiento con ustekinumab SC cada 8 semanas, 53,1 % de los pacientes estuvieron en remisión en la semana 44 en el ensayo IM-UNITI.²

Varios estudios han demostrado la relación entre las concentraciones mínimas y la respuesta clínica, biológica y endoscópica, lo que indica la utilidad de la monitorización terapéutica de fármacos para guiar la toma de decisiones clínica.⁵⁻⁷

Psoriasis en placas

El UST se administra de manera subcutánea con base en el peso en la semana 0, en la semana 4 y a partir de entonces cada 12 semanas. Los ensayos Phoenix 1 y 2 indican que el tratamiento con ustekinumab produce mejorías rápidas y significativas en pacientes con psoriasis moderada a grave.^{3,4}

Un estudio reciente demostró una relación concentración-respuesta en la semana 4 luego de la inyección en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab, lo que indica que la monitorización de las concentraciones de ustekinumab 4 semanas después de la inyección podría identificar de manera oportuna a pacientes subexpuestos que se podrían beneficiar de la optimización del tratamiento.⁸

Inmunogenicidad

Se ha demostrado que la inmunogenicidad de ustekinumab es muy baja.^{8,9}

3. Principio del ensayo

En RIDASCREEN® UST Monitoring se usan dos anticuerpos monoclonales altamente específicos (MA-UST56C1H12 y MA-UST56A2D11, ambos aislados y caracterizados en la KU Leuven). Se aplican anticuerpos monoclonales antiustekinumab (MA-UST56C1H12) a la superficie de los micropocillos de la placa. Durante este paso de incubación, el ustekinumab se une específicamente a los anticuerpos en la placa. Tras el lavado, se realiza un segundo paso de incubación junto con MA-UST56A2D11, que se conjuga con peroxidasa de rábano picante. En presencia de UST, se forma un complejo sándwich entre el MA-UST56C1H12 inmovilizado, UST y los anticuerpos conjugados. Los anticuerpos marcados con enzima no unidos se eliminan durante una etapa siguiente de lavado. Tras añadir el sustrato, la solución incolora en la placa de micropocillos se tornará azul si el resultado del ensayo es positivo. Al añadir el reactivo de parada, el color cambia de azul a amarillo. La absorbancia es proporcional a la concentración de UST presente en la muestra.

4. Reactivos suministrados

Un kit es suficiente para 96 determinaciones (tabla 1).

Tabla 1: Reactivos suministrados

Plate	96 determinaciones	Placa de microtitulación, 12 tiras de micropocillos (divisibles) en el portatiras; recubiertos con anticuerpo monoclonal MA-UST56C1H12
Standard 1-6	1300 µl	6 estándares; concentraciones de los estándares 1 a 6: 0 / 2,5 / 10 / 20 / 60 / 120 ng/ml; contiene NaN ₃ al 0,09 %; listo para su uso.
Low Control +	1300 µl	Control positivo bajo; contiene 8 ng/ml de UST y NaN ₃ al 0,09 %; listo para usar.
Control +	1300 µl	Control positivo; contiene 70 ng/ml de UST y NaN ₃ al 0,09 %; listo para usar.
Diluent	100 ml	Tampón de dilución de muestras; contiene NaN ₃ al 0,09 %; listo para usar; color naranja.
Conjugate	12 ml	Conjugado; anticuerpo monoclonal conjugado con peroxidasa MA-UST56A2D11; listo para usar; color rojo.
Substrate	12 ml	Sustrato; peróxido de hidrógeno / tetrametilbenzidina (TMB); listo para usar.
Wash 20x	50 ml	Tampón de lavado (concentración 20x); solución de NaCl amortiguada con fosfato; contiene agentes detergentes y antimicrobianos.
Stop	6 ml	Reactivo de parada; H ₂ SO ₄ 0,5 M; listo para usar.
2 covers de placa		

La información sobre sustancias peligrosas cumple con los requisitos del etiquetado. Para obtener información más detallada, consulte las hojas de datos de seguridad (SDS) en www.r-biopharm.com.

5. Instrucciones de almacenamiento

Todos los reactivos deben almacenarse a 2 °C-8 °C y pueden utilizarse hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Los componentes abiertos (reactivos, tiras de micropocillos) deben almacenarse a 2 °C-8 °C hasta el siguiente uso y pueden conservarse durante 2 meses. El tampón de lavado diluido puede usarse durante un mes si se almacena a 2 °C-8 °C. Debe evitarse la contaminación microbiana. Una vez alcanzada la fecha de caducidad, la garantía de calidad ya no es válida.

Debe abrirse la bolsa de aluminio que contiene las tiras de micropocillos sin que se rompa el precinto de seguridad. Las tiras de micropocillos que no se necesiten deben devolverse de inmediato a la bolsa de aluminio con el desecante y almacenarse a 2 °C-8 °C hasta que se hayan usado todas las tiras. El sustrato incoloro debe protegerse de la luz directa para evitar la descomposición o el viraje a color azul por efecto de la autooxidación. No utilice el sustrato si ha virado a color azul.

6. Reactivos necesarios no suministrados

6.1 Reactivos

- Agua destilada o desionizada

6.2 Accesorios

- Micropipetas de precisión y pipetas estándar de laboratorio
- Probeta graduada (1000 ml)
- Tubos de vidrio o plástico limpios para la dilución de las muestras
- Cronómetro
- Lavador de placas de microtitulación o pipetas multicanal (300 µl)
- Lector de microplacas (450 nm, filtro de referencia de 620 nm)
- Papel filtro (toallas desechables)
- Recipiente para residuos con solución de hipoclorito al 0,5 %
- Incubadora a 37 °C

7. Advertencias y precauciones para los usuarios

Para el diagnóstico *in vitro*.

Este ensayo solo debe llevarlo a cabo personal de laboratorio capacitado. Deben seguirse estrictamente las directrices para el trabajo en laboratorios médicos y las instrucciones para la realización del ensayo.

No mezcle reactivos o tiras de microtitulación recubiertas procedentes de kits con números de lote diferentes.

Algunos componentes de las mezclas de estándares y el control positivo proceden de materiales de origen biológico. Ninguna prueba conocida puede garantizar que estos materiales estén completamente libres de agentes infecciosos. Por lo tanto, las mezclas de calibradores y el control positivo, así como las muestras de pacientes y

todos los materiales que entren en contacto con ellas deben tratarse como potencialmente infecciosos.

No pipetee las muestras ni los reactivos con la boca y evite el contacto con lesiones de la piel y mucosas. Utilice guantes desechables para manipular las muestras y lávese las manos al terminar el ensayo. No fume, coma ni beba en las áreas en las que se usen las muestras o los reactivos del ensayo.

El reactivo de parada contiene ácido sulfúrico 0,5 M, que es irritante. Evite el contacto con la piel y la ropa. En caso de contacto con los ojos o la piel, enjuague con abundante agua y acuda al médico.

Los reactivos contienen NaN_3 como conservador. Se debe impedir que esta sustancia entre en contacto con la piel o las membranas mucosas. Para evitar la formación de azidas metálicas potencialmente explosivas en las tuberías del laboratorio, enjuague exhaustivamente los drenajes después de desechar estas soluciones.

El sustrato contiene peróxido de hidrógeno y N-metil-2-pirrolidona (>0,3 %).

Para obtener información más detallada, consulte las hojas de datos de seguridad (SDS) en www.r-biopharm.com.

8. Obtención y almacenamiento de muestras

En este ensayo pueden usarse muestras de plasma con EDTA, muestras de plasma citratado y muestras de suero. Tras la obtención de las muestras, se debe separar el suero del coágulo lo antes posible para evitar la hemólisis. Transfiera el suero a un tubo de almacenamiento limpio. Las muestras pueden almacenarse a una temperatura de 2 °C-8 °C durante al menos 3 a 4 días o a -20 °C durante al menos 12 meses. Deben evitarse los ciclos repetidos de congelación y descongelación. Las muestras deben diluirse con tampón de dilución de muestras (consulte 9.3.1.). Las muestras diluidas pueden almacenarse durante un máximo de 8 horas a temperatura ambiente.

9. Ejecución de la prueba

9.1 Información general

Todos los reactivos y la placa de microtitulación Plate deben alcanzar la temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) antes de usarlos. No saque las tiras de micropocillos de la bolsa de aluminio hasta que hayan alcanzado la temperatura ambiente. Los reactivos deben mezclarse bien inmediatamente antes de su uso. Después de abiertos, las tiras de micropocillos (en bolsas selladas) y los reactivos sin utilizar deben almacenarse a 2 °C-8 °C. Una vez usadas, las tiras de micropocillos no se pueden usar de nuevo. No utilice los reactivos ni las tiras de micropocillos si el envase está dañado o los viales tienen pérdidas. Para evitar la contaminación cruzada, las muestras no deben entrar en contacto directo con los componentes del kit. No realice el ensayo bajo la luz solar directa. Durante la incubación,

recomendamos cubrir la placa de micropocillos o colocar encima una película plástica para evitar pérdidas por evaporación.

Para obtener las instrucciones sobre cómo realizar el ensayo con instrumentos para ELISA, póngase en contacto con R-Biopharm AG o con su distribuidor local.

9.2 Preparación del tampón de lavado

Mezcle 1 parte de tampón de lavado concentrado **Wash | 20x** con 19 partes de agua destilada (1:20). Vierta 50 ml de concentrado en una probeta graduada de 1000 ml y complete el resto con agua destilada a 1000 ml. La solución reconstituida puede almacenarse durante al menos 1 mes a 2 °C-8 °C. A temperaturas superiores, la solución de lavado concentrada puede parecer turbia, sin que ello afecte sus resultados. Con la dilución, la solución se tornará transparente.

9.3 Preparación de las muestras

Las muestras de suero o plasma pueden almacenarse a 2 °C-8 °C durante 3 a 4 días o a -20 °C durante al menos 12 meses (consulte también el capítulo 8). Deben evitarse los ciclos repetidos de congelación y descongelación. Las muestras deben diluirse con tampón de dilución de muestras (consulte 9.3.1.).

Las muestras diluidas pueden almacenarse durante un máximo de 8 horas a temperatura ambiente.

9.3.1 Dilución de las muestras

a) Medición de las concentraciones mínimas durante la fase de tratamiento de mantenimiento

Para medir la concentración mínima (concentración del fármaco inmediatamente antes de la siguiente dosis) durante la fase de tratamiento de mantenimiento, las muestras se diluyen 1:100:

10 µl de la muestra se diluyen en 990 µl del tampón de dilución de muestras **Diluent** (1:100).

100 µl de esta muestra diluida final se usan a continuación en el ensayo.

Si la muestra se diluye 1:100, pueden determinarse concentraciones de UST entre 0,04 y 12 µg/ml.

b) Medición de las concentraciones mínimas durante la fase de tratamiento de inducción

Para medir las concentraciones mínimas durante el tratamiento de (re)inducción o para medir las concentraciones intermedias del fármaco, o las concentraciones >12,0 µg/ml, las muestras se diluyen 1:200:

10 µl de la muestra se diluyen en 1990 µl del tampón de dilución de muestras **Diluent** (1:200).

100 µl de esta muestra diluida final se usan a continuación en el ensayo.

Si la muestra se diluye 1:200, pueden determinarse concentraciones de UST entre 0,08 y 24 µg/ml.

9.4 Primera incubación

Tras colocar un número suficiente de pocillos en el soporte, añada 100 µl de los estándares 1-6 (Standard | 1 a Standard | 6), el control positivo Control | +, el control positivo bajo Low control | + y las muestras a los pocillos correspondientes. Aunque se puede recomendar que se analicen calibradores, controles y muestras por duplicado, se obtienen resultados igualmente confiables si el análisis se realiza con un solo tanto. A continuación, incube la placa de microtitulación cubierta a 37 °C durante 1 hora.

9.5 Primer lavado

Para obtener resultados correctos es importante realizar un lavado exhaustivo y, en consecuencia, deben respetarse rigurosamente las etapas de lavado especificadas en las instrucciones. Las sustancias incubadas en los pocillos deben vaciarse en un recipiente de residuos que contenga solución de hipoclorito para su desinfección. Golpee enérgicamente la placa (volteada) sobre papel absorbente para asegurar la eliminación completa del líquido de los micropocillos. A continuación, lave la placa 5 veces con 300 µl de tampón de lavado diluido cada vez (consulte 9.2). Golpee enérgicamente la placa (volteada) sobre papel absorbente para asegurar la eliminación completa del líquido de los micropocillos.

Si utiliza un lavador de placas de microtitulación, asegúrese de que la máquina esté ajustada correctamente al tipo de placa de micropocillos utilizada. Compruebe asimismo que se haya aspirado completamente el líquido en cada fase de lavado. Tras el último lavado, golpee enérgicamente la placa (volteada) sobre papel absorbente para asegurar la eliminación completa del líquido de los micropocillos.

9.6 Segunda incubación

Añada 100 µl de conjugado Conjugate a cada pocillo. A continuación, incube la placa de microtitulación cubierta a 37 °C durante 30 minutos.

9.7 Segundo lavado

Las sustancias incubadas en los pocillos deben vaciarse en un recipiente de residuos que contenga solución de hipoclorito para su desinfección. Golpee enérgicamente la placa (volteada) sobre papel absorbente para asegurar la eliminación completa del líquido de los micropocillos. A continuación, lave la placa 5 veces con 300 µl de tampón de lavado diluido cada vez. Golpee enérgicamente la placa (volteada) sobre papel absorbente para asegurar la eliminación completa del líquido de los micropocillos.

9.8 Tercera incubación

Añada 100 µl de sustrato **Substrate** a cada pocillo. A continuación, incube la placa a 37 °C, a oscuras, durante 10 minutos. Luego, pare la reacción agregando 50 µl de reactivo de parada **Stop** a cada pocillo.

Después de mezclar con cuidado (golpeando ligeramente en el lado de la placa), mida la absorbancia a 450 nm (filtro de referencia de 620 nm) en un lector de placas.

10. Control de calidad: indicación de inestabilidad o caducidad de los reactivos

A efectos de control de calidad, los estándares del 1 al 6 **Standard | 1** – **Standard | 6** , el control positivo **Control | +** y el control positivo bajo **Low control | +** (se recomienda cada uno por duplicado) deben usarse siempre que se realice el ensayo para garantizar la estabilidad de los reactivos y que el procedimiento sea el correcto.

Deben cumplirse las siguientes especificaciones durante cada ensayo para que este sea válido:

Valor de DO del estándar 1 **Standard | 1** < 0,080

Valor de DO del estándar 6 **Standard | 6** > 1,400

a) Si se usa el factor de dilución de 1:100 (fase de tratamiento de mantenimiento):

Concentración para el control positivo bajo **Low Control | +**:

0,8 µg/ml, rango 0,55-1,10 µg/ml

Concentración para el control positivo **Control | +**:

7 µg/ml, rango 5-10 µg/ml

b) Si se usa el factor de dilución de 1:200 (fase de tratamiento de inducción):

Concentración para el control positivo bajo **Low Control | +**:

1,6 µg/ml, rango 1,10-2,20 µg/ml

Concentración para el control positivo **Control | +**:

14 µg/ml, rango 10-20 µg/ml

Para calcular la concentración de UST en los controles, se debe usar el mismo factor de multiplicación que en las muestras (consulte el **Capítulo 11. Evaluación e interpretación**).

La concentración se expresa entonces en µg/ml.

Ejemplo de cálculo para el factor de dilución 1:100:

$$60 \text{ ng/ml} \times 100 \text{ (factor de dilución)} = 6 \text{ µg/ml}$$

Si los valores difieren de los requeridos, si el sustrato está turbio o se ha puesto azul antes de añadirlo a los pocillos, puede que los reactivos hayan caducado. Si no se alcanzan los valores especificados, deben comprobarse los siguientes puntos antes de repetir el ensayo:

- Fecha de caducidad de los reactivos utilizados
- Funcionamiento de los equipos utilizados (p. ej., calibración)
- Ejecución correcta de la prueba
- Control visual de los componentes del kit para detectar contaminación o pérdidas; no utilice soluciones de sustrato que hayan virado a color azul.

Una señal de fondo alta (DO del estándar 1 > 0,08) indica que el lavado resultó insuficiente. Repita el ensayo con un lavado más enérgico (mayor número de ciclos, tiempo de remojo).

Si los requisitos siguen sin cumplirse después de repetir el ensayo, póngase en contacto con el fabricante o el distribuidor local de R-Biopharm.

11. Evaluación e interpretación

Para el análisis de los resultados se requiere RIDASOFT® Win.NET. RIDASOFT® Win.NET o una actualización está disponible para quien lo solicite a R-Biopharm AG o a su distribuidor local de R-Biopharm.

En lugar de RIDASOFT® Win.NET puede utilizarse cualquier otro software de evaluación que trabaje con el modelo logístico de 4 parámetros.

La evaluación de RIDASCREEN® UST Monitoring se realiza mediante una curva estándar que debe procesarse al realizar el ensayo.

En el control de calidad final, R-Biopharm AG ha determinado los valores objetivo y el rango de concentración admisible del control positivo y control positivo bajo en condiciones de ensayo óptimas para cada lote del kit.

El factor de dilución debe tenerse en cuenta al calcular la concentración de UST en las muestras de pacientes, multiplicando la concentración medida por el factor de dilución.

Ejemplo: El resultado de una muestra diluida 1:100, obtenida mediante la interpolación desde la curva de calibración, es de 60 ng/ml. La concentración correspondiente de UST en la muestra sin diluir es entonces de 6 µg/ml.

Ejemplo: El resultado de una muestra diluida 1:200, obtenida mediante la interpolación desde la curva de calibración, es de 80 ng/ml. La concentración correspondiente de UST en la muestra sin diluir es entonces de 16 µg/ml.

Si se utiliza el software RIDASOFT® Win.NET, el factor de dilución se aplica automáticamente al utilizar el método apropiado:

Para la dilución 1:100 seleccione: Seleccione RIDASOFT® Win.NET método UST100.met.

Para la dilución 1:200 seleccione: Seleccione RIDASOFT® Win.NET método UST200.met.

La concentración se expresa en µg/ml.

12. Limitaciones del método

El ensayo RIDASCREEN® UST Monitoring detecta la proporción libre y funcionalmente activa de UST, y no la proporción de UST unido a anticuerpos antiustekinumab, debido a la inmunogenicidad.

Las concentraciones individuales de ustekinumab medidas con RIDASCREEN® UST Monitoring no debe usarse como el único indicador para realizar cambios en un régimen de tratamiento, y es necesario realizar una evaluación clínica completa del paciente antes de hacer cambios en su régimen de tratamiento.

13. Características de rendimiento

13.1 Ejemplo de valores típicos de la densidad óptica (DO)

Tabla 2: Ejemplo de valores típicos de densidad óptica

Estándar	DO
1	0,009
2	0,085
3	0,306
4	0,608
5	1,637
6	2,660

13.2 Precisión

13.2.1 Precisión intraensayo

La precisión intraensayo se determinó en un solo ensayo con 20 réplicas de 4 referencias. Se utilizaron los valores de DO de estas mediciones para determinar las concentraciones de UST. Se calcularon el valor medio, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de cada muestra. Los resultados se muestran en la tabla 3, a continuación.

Tabla 3: Precisión intraensayo

Referencia	1	2	3	4
Media (µg/ml)	0,61	1,65	3,07	8,37
DE	0,04	0,08	0,18	0,76
% CV	5,9	5,0	6,0	9,0

13.2.2 Precisión interensayo

La precisión interensayo se determinó en 5 ensayos con 20 réplicas de 4 referencias cada uno. Se utilizaron los valores de DO de estas mediciones para determinar las concentraciones de UST. Se calcularon el valor medio, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de cada muestra. Los resultados se muestran en la tabla 4, a continuación.

Tabla 4: Precisión interensayo

Referencia	1	2	3	4
Media (µg/ml)	0,58	1,62	3,01	8,65
DE	0,03	0,08	0,15	0,73
% CV	4,4	4,9	4,8	8,4

13.3 Especificidad

13.3.1 Suero/plasma humano normal

La especificidad se determinó analizando 100 muestras de donantes sanos de origen holandés y belga. Ninguna de las muestras presentó una concentración detectable de UST, lo que equivale a una especificidad del 100 %.

13.3.2 Interferencias

Se analizó un grupo de 25 muestras potencialmente interferentes, formado por muestras positivas para HAMA, lipémicas, con colesterol alto, hemolizadas y de mujeres en el primer semestre de embarazo. No se observó interacción con los factores investigados.

Se analizó un grupo de 27 muestras clínicas positivas para factor reumatoide y solo en una muestra se obtuvo un nivel detectable de 0,12 µg/ml. Esto indica que el factor reumatoide puede interferir con el ensayo RIDASCREEN® UST Monitoring, pero solo en pequeña medida, sin superar el límite inferior de cuantificación del ensayo.

13.3.3 Reactividad cruzada

No se ha observado reactividad cruzada para los siguientes biofármacos empleados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias: infliximab, adalimumab, golimumab y vedolizumab.

13.4 Sensibilidad analítica

Se determinó un límite de detección de 0,12 ng/ml. Considerando un factor de dilución de 1:100, esto corresponde a 0,01 µg/ml.

13.5 Recuperación

Se adulteraron 15 muestras negativas a UST con concentraciones diferentes de UST. Basándose en los valores de DO de esta medición, se determinó la concentración de UST usando la curva estándar y se calculó la recuperación. La recuperación media es de 98 % (tabla 5).

Tabla 5: Recuperación de 15 muestras negativas a UST enriquecidas con diferentes concentraciones de UST

Valor de referencia			
Matriz	N.º	UST (µg/ml)	Recuperación (%)
Valor de referencia 0,79 µg/ml			
Suero	1	0,72	90 %
	2	0,78	98 %
	3	0,82	104 %
	4	0,74	94 %
	5	0,70	89 %
Plasma con EDTA	6	0,71	89 %
	7	0,82	104 %
	8	0,76	96 %
	9	0,74	94 %
	10	0,74	93 %
Plasma citratado	11	0,79	99 %
	12	0,81	102 %
	13	0,70	88 %
	14	0,73	92 %
	15	0,74	94 %
Matriz	N.º	UST (µg/ml)	Recuperación (%)
Valor de referencia 3,26 µg/ml			
Suero	1	3,34	102 %
	2	3,43	105 %
	3	3,21	99 %
	4	2,95	90 %
	5	3,23	99 %
Plasma con EDTA	6	3,42	105 %
	7	3,31	102 %
	8	3,20	98 %
	9	3,34	102 %
	10	3,39	104 %
Plasma citratado	11	3,11	95 %
	12	2,97	91 %

	13	3,14	96 %
	14	3,27	100 %
	15	3,20	98 %
Matriz	N.º	UST (µg/ml)	Recuperación (%)
Valor de referencia 8,99 µg/ml			
Suero	1	8,77	98 %
	2	10,00	111 %
	3	9,33	104 %
	4	8,78	98 %
	5	8,07	90 %
Plasma con EDTA	6	9,63	107 %
	7	8,97	100 %
	8*	9,49	106 %
	9	8,50	95 %
	10	9,32	104 %
	11	9,37	104 %
	12	8,75	97 %
	13	8,15	91 %
	14	8,95	100 %
	15	8,90	99 %
Media			98 %

13.6 Correlación con el ensayo de referencia y sensibilidad diagnóstica

Se analizó un grupo de 15 muestras clínicas mediante el RIDASCREEN® UST Monitoring y se compararon los resultados con aquellos del ensayo de referencia (UST ELISA desarrollado en KU Leuven). Se determinó un coeficiente de correlación de 0,97.

Todas las muestras con niveles medibles de UST según el ensayo de referencia fueron positivas (14 muestras), lo que equivale a una sensibilidad diagnóstica del 100 %.










14. Historial de versiones

Tabla 6: Historial de versiones




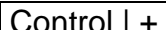

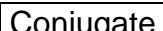
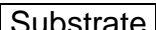
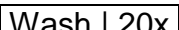

Número de versión	Capítulo y descripción
2020-07-07	Publicación del documento

15. Explicación de los símbolos

Símbolos generales

	Para el diagnóstico <i>in vitro</i>
	Obsérvense las instrucciones de uso
	Número de lote
	Utilizable hasta
	Temperatura de almacenamiento
	Número de artículo
	Número de ensayos
	Fecha de fabricación
	Fabricante

Símbolos específicos del ensayo

	Placa de microtitulación
	Estándar 1 a 6
	Control positivo bajo
	Control positivo
	Tampón de dilución de muestras
	Conjugado
	Sustrato
	Tampón de lavado (concentración 20x)
	Reactivo de parada

16. Bibliografía

1. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *Mabs* 2011;3:535-545.
2. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.
3. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-1674.
4. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-1684.
5. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1427-1434.
6. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;154:1660-1671.
7. Soufflet N, Boschetti G, Roblin X et al. Concentrations of Ustekinumab During Induction Therapy Associate With Remission in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;pii:S1542-3565(19)30248-4.
8. Van den Berghe N, De Keyser E, Soenen R, et al. Clinical response correlates with 4-week post injection ustekinumab concentrations in moderate-to-severe psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2019;doi:10.1111/bjd.18016
9. Vermeire S, Gils A, Accossato P, et al., Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1756283X17750355.