

MAGLUMI[®] Estriol libre (CLIA)

USO INDICADO

El kit es un inmunoensayo por quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de Estriol libre en suero humano usando el analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático de la serie MAGLUMI (se incluyen Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 1000 Plus, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X8, MAGLUMI X3 y MAGLUMI X6) y el sistema integrado de la serie Biolumi (se incluyen Biolumi CX8).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El estriol (E3) es un esteroide, un estrógeno débil y una hormona sexual femenina menor. Es uno de los tres principales estrógenos endógenos, los otros son el estradiol y la estrona¹. Los niveles de estriol en mujeres que no están embarazadas son casi indetectables. Sin embargo, durante el embarazo, el estriol se sintetiza en cantidades muy elevadas por la placenta y por lejos es el estrógeno que más se produce en el cuerpo, aunque los niveles en circulación de estriol sean similares a los de otros estrógenos debido a la tasa relativamente elevada de metabolismo y de excreción²⁻⁴. Comparados con el estradiol, tanto el estriol como la estrona tienen una actividad mucho más débil como estrógenos. Aunque se usa con menos frecuencia que otros estrógenos, el estriol está disponible para uso médico en todo el mundo en una gran variedad de formulaciones, inclusive para su administración por vías oral y vaginal¹.

En mujeres que no están embarazadas el estriol solo se produce en cantidades muy pequeñas y los niveles en circulación son en realidad apenas detectables². A diferencia del estradiol y de la estrona, el estriol no es sintetizado en los ovarios ni secretado por ellos y, en cambio, se deriva principalmente, si no exclusivamente, del proceso de 16 α -hidroxilación de estradiol y estrona por las enzimas del citocromo P450 (por ej., CYP3A4), predominantemente en el hígado. El estriol es eliminado de la circulación rápidamente en mujeres no embarazadas, y de esta manera los niveles en circulación son muy bajos, pero las concentraciones de estriol en la orina son relativamente altas⁵⁻⁷. Aunque los niveles circulantes de estriol son muy bajos fuera del embarazo, en las mujeres que tuvieron hijos se han encontrado niveles de estriol que en cierta medida son más altos que los de las mujeres nulíparas⁸. Durante el embarazo, entre el 90 % y 95 % del estriol en la circulación materna está conjugado en forma de estriol glucuronido y de sulfato de estriol, y los niveles de estriol no conjugado son levemente inferiores a los de estradiol no conjugado y similares a los de estrona no conjugada. Como tal, los tejidos diana tienen mayores probabilidades de estar expuestos a cantidades similares de estriol libre, estradiol y estrona durante el embarazo⁴.

El estriol se puede medir en la sangre materna y puede usarse como un marcador de la salud y del bienestar fetal. Si los niveles de estriol no conjugado (uE3 o estriol libre) son anormalmente bajos en una mujer embarazada, esto puede indicar anomalías congénitas o cromosómicas como el síndrome de Down, o el síndrome de Edwards. Se incluye como parte de la prueba triple y de la prueba cuádruple de cribado prenatal de anomalías fetales⁹⁻¹².

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de estriol libre es un inmunoensayo competitivo por quimioluminiscencia.

La muestra (o calibrador/control, si procede), el anticuerpo monoclonal anti-E3 marcado con ABEI y las microperlas magnéticas recubiertas con antígeno E3 purificado se mezclan completamente y se incuban. El FE3 presente en la muestra sérica (o calibrador/control, si procede) compite con el antígeno E3 inmovilizado en las microperlas magnéticas por un número limitado de sitios de fijación en el anticuerpo monoclonal anti-E3 marcado con ABEI, lo que forma complejos anticuerpo-antígeno. Después de la precipitación en un campo magnético, decante el sobrenadante y luego realice un ciclo de lavado. Posteriormente, se agrega el Sustrato 1+2 para iniciar una reacción quimioluminiscente. La señal luminosa se mide con un fotomultiplicador como unidades de luz relativa (RLU, por sus siglas en inglés), las cuales son inversamente proporcionales a la concentración de FE3 presente en la muestra (o calibrador/control, si procede).

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF.:130202008M)	50 pruebas (REF.:130602008M)
Microperlas magnéticas	recubiertas con antígeno E3 purificado, que contiene BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador bajo	que contiene BSA y antígeno E3, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador alto	que contiene BSA y antígeno E3, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Marca de ABEI	anticuerpo monoclonal anti-E3 marcado con ABEI, que contiene BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	13,5 ml	8,0 ml
Control de calidad interno	que contiene BSA y antígeno E3, NaN ₃ (<0,1 %).	2,0 ml	2,0 ml

Todos los reactivos se proporcionan listos para usar.

Accesorios necesarios, pero no suministrados

Serie MAGLUMI y Biolumi:

Módulo de reacción	REF.: 630003
Iniciador 1 + 2	REF.: 130299004M, 130299027M
Concentrado para lavado	REF.: 130299005M
Comprobación de luz	REF.: 130299006M
Vaso de reacción	REF.: 130105000101

Por favor, realice los pedidos de los accesorios a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o a nuestros representantes autorizados.

CALIBRACIÓN

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado con el Material de Referencia sobre Estriol USP.

El test de prueba de los calibradores específicos permite que los valores RLU se ajusten a la curva maestra asignada. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración que es específica del instrumento y generada por una calibración de 2 puntos, y se proporciona una curva maestra (10 calibraciones) mediante el reactivo CHIP de identificación por radiofrecuencia (RFID, por sus siglas en inglés).

Se recomienda la recalibración si se produce cualquiera de las siguientes condiciones:

- Después de cada intercambio de lotes (reactivo o sustrato 1+2).
- Cada 2 semana y/o cada vez que se utiliza un nuevo kit de reactivos (recomendado).

- Después de realizar el servicio del instrumento.
- Si los resultados del control se encuentran fuera del rango esperado.

CONTROL DE CALIDAD

Respete la frecuencia de control de calidad que se señale en las regulaciones gubernamentales o en los requisitos de autorización.

El control de calidad interno solo corresponde para el sistema MAGLUMI y Biolumi. Para obtener instrucciones de uso y el valor diana, consulte la **Información de control de calidad de Estriol libre**. El usuario debe juzgar los resultados según sus propias normas y conocimientos.

Para información detallada sobre cómo ingresar los valores del control de calidad, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Para supervisar el rendimiento del sistema y el gráfico de tendencias, son necesarios materiales de control de calidad disponibles comercialmente. Trate todas las muestras de control de calidad con las mismas medidas preventivas aplicables a las muestras del paciente. Se obtiene un nivel satisfactorio de rendimiento cuando los valores obtenidos del análisis se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro de su rango, tal como queda determinado por un plan adecuado de control de calidad interno del laboratorio. Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos ni dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no informe los resultados. Enestecaso, tome las siguientesmedidas:

- Verifique que los materiales no hayan caducado.
- Compruebe que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegúrese de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repita el ensayo con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, póngase en contacto con su proveedor local de asistencia técnica o con los distribuidores.

OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

- Utilice tubos de muestreo estándares o tubos que contengan gel de separación. Recoja la sangre asépticamente siguiendo las precauciones universales para venopunción.
- Asegúrese de que se haya completado la formación del coágulo en las muestras de suero antes de llevar a cabo la centrifugación. Algunas muestras, especialmente las de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o trombolítico, pueden presentar un mayor tiempo de coagulación.
- Si la muestra se centrifuga antes de que se forme el coágulo, la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos. Las muestras no deben contener fibrina ni otro material particulado.
- No use muestras hemolizadas o groseramente lipémicas ni muestras que contengan material particulado o que tengan una evidente contaminación microbiana. Inspeccione todas las muestras en busca de burbujas y elimine las burbujas antes del análisis para obtener resultados óptimos.
- Evite repetir los ciclos de congelamiento y descongelamiento. La muestra sérica se puede congelar y descongelar solo una vez. Las muestras deben mezclarse cuidadosamente después de la descongelación.
- Las muestras centrifugadas con una capa lipídica en la parte superior deben ser trasladadas a un recipiente para muestras o a un tubo secundario. Debe tenerse cuidado en transferir solo la muestra aclarada sin el material lipémico.
- Todas las muestras (muestras de los pacientes y controles) deben ser analizadas dentro de las 3 horas siguientes tras ser colocadas en el sistema MAGLUMI y Biolumi. Consulte el servicio SNIBE para un análisis más detallado de las limitaciones de almacenamiento de muestras del sistema.
- Las muestras libres de gel separador, glóbulos rojos o coágulos se pueden almacenar hasta 24 horas a entre 2 y 8 °C. Congele las muestras a -20 °C o por debajo de esa temperatura si la muestra no es analizada dentro de las 24 horas.
- Antes del envío de las muestras, se recomienda retirar el separador de suero, los glóbulos rojos o los coágulos. Cuando se despachan, las muestras deben ser envasadas y etiquetadas de acuerdo con las regulaciones estatales, federales e internacionales aplicables al transporte de muestras clínicas y sustancias infecciosas. Las muestrasdeben ser enviadascongeladas.
- El volumen de muestra requerido para una única determinación de estriol libre es 80 µl.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

IVD

- Para uso diagnóstico *In Vitro*.
- Las instrucciones del prospecto del envase deben seguirse cuidadosamente. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si se presenta cualquier desviación de las instrucciones de este prospecto.

Precauciones de seguridad

- **ATENCIÓN:** Este producto requiere la manipulación de muestras de origen humano. Se recomienda que todos los materiales de origen humano se consideren potencialmente infecciosos y se manipulen de acuerdo con la norma 29 CFR.1910.1030 sobre exposición ocupacional a patógenos de transmisión hemática. Se deben utilizar prácticas de Bioseguridad Nivel 2 u otras prácticas de bioseguridad adecuadas para los materiales que contienen o se sospecha que contienen agentes infecciosos
- Todas las muestras, los reactivos y los materiales biológicos utilizados en el ensayo deben ser considerados como potencialmente capaces de transmitir agentes infecciosos. Por lo tanto, deben ser eliminados de conformidad con las prácticas de su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y cumpla con los requisitos reglamentarios vigentes.
- Este producto contiene azida sódica. Elimine el contenido y los recipientes conforme a todas las normas locales, regionales y nacionales.
- Consulte las hojas de datos de seguridad que están disponibles a petición.

Precauciones de manipulación

- No utilice los kits de reactivos después de la fecha de caducidad.
- No intercambie los componentes de reactivos de diferentes reactivos o lotes.
- Antes de cargar el kit de reactivos en el sistema, el kit de reactivos se debe mezclar completamente para que las microperlas vuelvan a estar en suspensión.
- Para obtener instrucciones sobre la mezcla de las microperlas, consulte la sección de *Preparación del reactivo* en este prospecto.
- Para evitar la contaminación, utilice guantes cuando manipule un kit de reactivos y las muestras.
- Con el tiempo, pueden secarse líquidos residuales en la superficie del diafragma. Estas sales secas no causarán interferencias con los resultados del ensayo.
- Para precauciones detalladas sobre el funcionamiento de este sistema, consulte la información de servicio de SNIBE.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Sellado: Almacenado entre 2 °C y 8 °C hasta la fecha de caducidad.
- Abierto a entre 2 °C y 8 °C: La estabilidad mínima es 4 semanas.
- Instalado: La estabilidad mínima es 4 semanas.
- Para asegurar el mejor desempeño del kit, se recomienda colocar los kits abiertos en el refrigerador tras finalizar el trabajo de prueba del día. Todavía es posible seguir utilizando el kit más allá del período de apertura o del período que permanece dentro si los controles se encuentran dentro de los rangos esperados.
- Mantener en posición vertical durante el almacenamiento para facilitar la resuspensión posterior adecuada de las microperlas magnéticas.
- Mantener Lejos De La Luz Solar.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Preparación del reactivo

- La resuspensión de las microperlas magnéticas se realiza automáticamente cuando el kit se carga correctamente, asegurando que las microperlas magnéticas estén totalmente resuspendidas de manera homogénea antes de su uso.
- Para asegurar el desempeño adecuado del test, siga estrictamente las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente. Cada parámetro del test está identificado mediante un CHIP RFID en el kit del reactivo. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

DILUCIÓN

Para este kit de reactivos no está disponible la dilución de las muestras mediante el analizador.

Las muestras con concentraciones superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente. Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Elija diluyentes aplicables o solicite asesoría a SNIBE antes de una dilución manual.

LIMITACIONES

- Para obtener resultados confiables son necesarios una operación habilidosa y el apego estricto a las instrucciones.
- La contaminación bacteriana o la inactivación por el calor de las muestras puede afectar los resultados del test.
- Un resultado dentro del rango esperado no descarta la presencia de enfermedades y debe ser interpretado junto con el cuadro clínico del paciente y otros procedimientos de diagnóstico.
- Los resultados del test se informan cuantitativamente. Sin embargo, el diagnóstico de una enfermedad no debe basarse en el resultado de un único test, sino que debe determinarse en relación con los resultados clínicos en asociación con el juicio médico.
- Cualquier decisión terapéutica también debe tomarse caso por caso.
- Las muestras de pacientes con anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA, Human Anti-Mouse Antibodies) pueden arrojar valores erróneos elevados o disminuidos. Aunque se añaden agentes neutralizantes de HAMA, las concentraciones séricas extremadamente altas de HAMA pueden influir ocasionalmente en los resultados.

RESULTADOS

Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de estriol libre en cada muestra por medio de una curva de calibración que es generada por un procedimiento de curva maestra de calibración de 2 puntos. Los resultados se expresan en ng/ml. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Interpretación de los resultados

Los rangos esperados para el ensayo de estriol libre se obtuvieron mediante el análisis de 186 personas aparentemente sanas en China, y arrojaron el siguiente valor esperado:

Mujeres embarazadas:

Edad gestacional	N	Percentiles 2,5 ^o -97,5 ^o (ng/ml)
14 - 20 semanas	36	0,28 - 3,14
20 - 31 semanas	45	2,75 - 10,90
31 - 37 semanas	55	3,62 - 14,60
37 - 40 semanas	50	6,20 - 22,40

Los resultados pueden diferir entre laboratorios debido a variaciones en el método de prueba y en la población. Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios intervalos esperados.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO

Precisión

La precisión para el ensayo de estriol libre se determinó como se describe en el CLSI EP5-A2: se analizaron 3 *pool*s de suero humano y 3 de control con diferente concentración de analito, en duplicado, en dos ejecuciones independientes por día, durante 20 días de prueba. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Muestra	Media (ng/ml) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		DE (ng/ml)	% CV	DE (ng/ml)	% CV	DE (ng/ml)	% CV
<i>Pool</i> 1 con suero	1,319	0,085	6,44	0,065	4,93	0,107	8,11
<i>Pool</i> 2 con suero	3,579	0,243	6,79	0,164	4,58	0,293	8,19
<i>Pool</i> 3 con suero	14,147	0,527	3,73	0,452	3,20	0,694	4,91
Control 1	2,928	0,166	5,67	0,093	3,18	0,190	6,49
Control 2	10,316	0,494	4,79	0,480	4,65	0,689	6,68
Control 3	20,596	0,410	1,99	0,837	4,06	0,932	4,53

Límite de blanco (LoB)

El LoB para el ensayo de estriol libre es 0,13 ng/ml.

Rango de medición

0,13 - 40 ng/ml (definido por el límite de blanco y el máximo de la curva maestra). Los valores por debajo del límite de blanco se informan como <0,13 ng/ml. Los valores por encima del rango de medición se informan como >40 ng/ml.

Recuperación

Las concentraciones conocidas de estriol libre se agregan a las muestras de suero humano normal. La concentración de estriol libre se determina mediante el ensayo de estriol libre y se calcula el porcentaje de recuperación resultante. La recuperación debe estar en el rango entre el 90 % y el 110 %.

Muestra	Cantidad agregada (ng/ml)	Observada (ng/ml)	% Recuperación
S1	-	5,157	-
	0,23	5,377	95,65
	15,26	20,539	100,80
S2	-	10,356	-
	0,23	10,588	100,85
	15,26	26,288	104,40
S3	-	20,423	-
	0,23	20,657	101,65
	15,26	35,226	97,00

Comparación de métodos

Se testeó un total de 100 muestras en el rango entre 0,14 ng/ml y 36,55 ng/ml mediante un ensayo de estriol libre (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen del siguiente modo: $y = 0,971 x + 0,165$, $r^2 = 0,985$.

Especificidad analítica

Los datos de especificidad del ensayo se obtienen agregando progesterona (40 ng/ml), testosterona (17 ng/ml), cortisol (50 ng/ml) y DHEAS (50 ng/ml) y E2 (3000 pg/ml) en muestras séricas en las concentraciones indicadas. No se encuentran interferencias.

Interferencia endógenas

Las sustancias hasta las siguientes concentraciones no interfirieron con el ensayo:

- Bilirrubina 60 mg/dl
- Triglicéridos 1250 mg/dl
- Hemoglobina 1600 mg/dl

REFERENCIAS

1. Kuhl H (2005). "Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration". *Climacteric*. 8 Suppl 1: 3–63.
2. Jerome F. Strauss, III; Robert L. Barbieri (13 September 2013). *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. Elsevier Health Sciences.
3. H. Maurice Goodman (14 March 2003). *Basic Medical Endocrinology*. Academic Press.
4. Roger Smith (Prof.) (1 January 2001). *The Endocrinology of Parturition: Basic Science and Clinical Application*. Karger Medical and Scientific Publishers.
5. Henderson, B. E., Ponder, B., & Ross, R. K. (2003). *Hormones, genes, and cancer*. Oxford University Press.
6. Konar, Hiralal, and PralhadKushtagi. "Medical Disorders in Pregnancy-An Update." (2006): 1-376.
7. Assali, N. S. (Ed.). (2013). *The Maternal Organism*. Elsevier.
8. Lappano, Rosamaria; Rosano, Camillo; De Marco, Paola; De Francesco, Ernestina Marianna; Pezzi, Vincenzo; Maggiolini, Marcello (2010). "Estriol acts as a GPR30 antagonist in estrogen receptor-negative breast cancer cells". *Molecular and Cellular Endocrinology*. 320 (1-2): 162–170.
9. Bradley, L. A., Palomaki, G. E., Knight, G. J., Haddow, J. E., Optiz, J. M., Irons, M., ... & Tint, G. S. (1999). Levels of unconjugated estriol and other maternal serum markers in pregnancies with Smith - Lemli - Opitz (RSH) syndrome fetuses. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 82(4), 355-358.
10. Cheng, E. Y., Luthy, D. A., Zebelman, A. M., Williams, M. A., Lieppman, R. E., & Hickok, D. E. (1993). A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. *Obstetrics & Gynecology*, 81(1), 72-77.
11. Rose, N. C., & Mennuti, M. T. (1993). Maternal serum screening for neural tube defects and fetal chromosome abnormalities. *Western journal of medicine*, 159(3), 312.
12. Wald, N. J., Cuckle, H. S., Densem, J. W., Nanchahal, K., Canick, J. A., Haddow, J. E., ... & Palomaki, G. E. (1988). Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 95(4), 334-341.



Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.

No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China

Tel.: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa)

Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Tel.: +49-40-2513175 Fax: +49-40-255726

EXPLICACIONES DE SÍMBOLOS

	Consulte las instrucciones de uso		Fabricante
	Límite de temperatura (Almacenar a entre 2 °C y 8 °C)		Fecha de caducidad
	Contiene suficiente para		Mantener lejos de la luz solar
	Este lado hacia arriba		Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>		Componentes del kit
	Número de catálogo		Código de lote