

# MAGLUMI<sup>®</sup> CA 19-9 (CLIA)

## USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de antígeno de cáncer 19-9 (CA 19-9) en suero humano mediante el uso del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI (entre los que se encuentran 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 CA 19-9 (antígeno carbohidrato 19-9, también llamado antígeno de cáncer 19-9) es un antígeno principalmente de carbohidratos que se definió a partir del medio de cultivo de una estirpe celular de cáncer colorrectal. Es un glucolípido de alto peso molecular derivado de un anticuerpo monoclonal aislado de ratón, inmunizado con una estirpe celular de colon humano<sup>1</sup>. Hay datos disponibles de 2283 pacientes, de los cuales se logró una confirmación histológica inequívoca de cáncer en 945 (41 %). La mediana de la sensibilidad de CA 19-9 para el diagnóstico de cáncer de páncreas al examinar datos combinados de todas las series es de 79 (70 a 90 %). La mediana de la especificidad es de 82 (68 a 91 %). La mediana del valor predictivo positivo (VPP) es de 72 (41 a 95) y la mediana del valor predictivo negativo es de 81 (65 a 98)<sup>2-5</sup>.

El CA 19-9 es el marcador más utilizado y mejor validado para la detección de cáncer de páncreas. Pertenece a la gran familia de marcadores tumorales: glucoproteínas con estructuras de proteínas transmembranarias y el lado extracelular compuesto de cadenas de oligosacáridos extensamente glucosilados, que son un componente normal de las secreciones glandulares de tipo mucoso. En particular, el CA 19-9 es sintetizado por células pancreáticas y de las vías biliares humanas normales, así como por el epitelio gástrico, endometrial, salival y colónico. Normalmente, el CA 19-9 está presente en el suero en cantidades pequeñas, donde existe como mucina, un complejo de glucoproteínas de alta masa molecular (200-1000 kDa), y se expresa en mayores cantidades en determinadas condiciones inflamatorias, como pancreatitis y otras enfermedades gastrointestinales benignas. Además, presenta un incremento en los niveles plasmáticos en el curso de enfermedades neoplásicas, durante las cuales varios procesos que regulan tanto el paso de estas moléculas al torrente sanguíneo como su metabolización aparecen alterados<sup>6-7</sup>.

## PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de CA 19-9 es un inmunoensayo de quimioluminiscencia sándwich.

La muestra (o calibrador/control, si corresponde), el búfer y las microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-CA 19-9 se mezclan por completo, se incuban, y se realiza un ciclo de lavado después de una precipitación en un campo magnético. Luego, se agrega aminobutíletilisoluminol (ABEI) marcado con anticuerpo monoclonal anti-CA 19-9, para formar un complejo tipo sándwich, y se incuban. Después de la precipitación en un campo magnético, el sobrenadante se decanta y, luego, se realiza un ciclo de lavado. Posteriormente, se agregan los iniciadores 1 + 2 para iniciar una reacción quimioluminiscente. La señal luminosa se mide con un fotomultiplicador como unidades relativas de luz (RLU, del inglés relative light units), que es proporcional a la concentración de CA 19-9 presente en la muestra (o calibrador o control, si corresponde).

## COMPONENTES DEL KIT

### Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF: 130201011M)	50 pruebas (REF: 130601011M)
<b>Microperlas magnéticas</b>	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-CA 19-9, con contenido de albúmina sérica bovina (BSA, del inglés bovine serum albumin), NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador bajo</b>	Antígeno CA 19-9, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador alto</b>	Antígeno CA 19-9, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Búfer</b>	Con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	12,5 ml	7,5 ml
<b>Marca de ABEI</b>	ABEI marcado con anticuerpo monoclonal anti-CA 19-9, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	12,5 ml	7,5 ml
<b>Diluyente</b>	0,9 % NaCl.	25,0 ml	15,0 ml
<b>Control de calidad interno</b>	Antígeno CA 19-9, con contenido de BSA, NaN <sub>3</sub> (< 0,1 %).	2,0 ml	2,0 ml

Todos los reactivos se entregan listos para usarse.

### 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

Pida accesorios a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o a nuestros representantes autorizados.

## CALIBRACIÓN

Trazabilidad: Este método se estandarizó de acuerdo con la sustancia de referencia interna de SNIBE.

La prueba de calibradores específicos de ensayo permite que los valores de RLU ajusten la curva principal asignada. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento por calibración de dos puntos y una curva principal (10 calibraciones) proporcionada a través de un CHIP de identificación por radiofrecuencia (RFID, del inglés radio frequency identification) del reactivo.

Se recomienda recalibrar en las siguientes situaciones:

- Después de cada cambio de lotes (reactivo o iniciador 1 + 2).
- Cada dos semanas o cada vez que se utiliza un nuevo kit de reactivos (recomendado).
- Después de que se requiere mantenimiento de los instrumentos.
- Si los controles están fuera del rango esperado.

## CONTROL DE CALIDAD

Siga los reglamentos gubernamentales o los requisitos de acreditación concernientes a la frecuencia de control de calidad.

El control de calidad interno solo es aplicable con el sistema MAGLUMI y Biolumi. Para obtener instrucciones de uso y valor objetivo, consulte **Información de control de calidad de CA 19-9 (CLIA)**. El usuario debe evaluar los resultados con sus propios estándares 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 las tendencias del cuadro, se necesitan materiales de control de calidad disponibles comercialmente. Trate todas las muestras de control de calidad del mismo modo que las muestras del paciente. Se logra un nivel satisfactorio de rendimiento cuando los valores de analito obtenidos se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro de su rango, según lo determinado por un esquema de control de calidad interna del laboratorio adecuado. Si los resultados del control de calidad no entran dentro de los valores esperados o dentro de los valores establecidos del laboratorio, no informe los resultados. Realice las siguientes acciones:

- Verifique que los materiales no hayan caducado.
- Verifique que se haya realizado el mantenimiento necesario.
- Verifique que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Vuelva a ejecutar el ensayo con nuevas muestras de control de calidad.
- Si es necesario, comuníquese con sus distribuidores o los ejecutivos de soporte técnico locales para obtener asistencia.

## PREPARACIÓN Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS

- Utilice tubos de muestreo estándar o tubos que contengan gel de separación. Extraiga la sangre asépticamente luego de seguir las precauciones universales para la venopunción.
- Asegúrese de que la formación completa de coágulos en las muestras haya tenido lugar antes de la centrifugación. Algunas muestras, en particular las de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o trombolítico, podrían tener un tiempo de coagulación mayor.
- Si la muestra se centrifuga antes de que se complete la coagulación, la presencia de fibrina puede producir resultados erróneos. Las muestras deben estar libres de fibrina y otras partículas.
- No use muestras hemolizadas o con marcada lipemia, ni tampoco muestras que contengan partículas o exhiban contaminación microbiana evidente. Inspeccione todas las muestras en busca de burbujas y elimínelas antes del análisis para obtener resultados óptimos.
- Evite congelar y descongelar las muestras reiteradamente. La muestra de suero puede congelarse y descongelarse dos veces. Las muestras almacenadas deben mezclarse bien antes del uso (mezclador Vortex). Las muestras congeladas deben mezclarse **COMPLETAMENTE** después de la descongelación por agitación a BAJA velocidad. Pida más información a su representante local de SNIBE si tiene alguna duda.
- Las muestras centrifugadas con una capa lipídica en la parte superior deben trasladarse a un vaso de muestra o un tubo secundario. Se debe tener cuidado para transferir solo la muestra clarificada sin el material lipémico.
- Todas las muestras (muestras de pacientes y controles) deben analizarse en un plazo de tres horas después de colocarlas en el sistema MAGLUMI y Biolumi. Consulte el servicio de SNIBE para obtener más detalles sobre las restricciones de almacenamiento de muestras.
- Las muestras extraídas del separador, los glóbulos rojos o el coágulo pueden almacenarse hasta 30 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C, y almacenarse hasta tres meses congeladas a -20 °C o menos.
- Antes del envío de las muestras, se recomienda retirarlas de los glóbulos rojos, el coágulo o el separador. Al enviarse, las muestras deben embalarse y etiquetarse de conformidad con regulaciones estatales, federales e internacionales que abarquen el transporte de sustancias infecciosas y muestras clínicas. Las muestras deben enviarse congeladas.
- El volumen de muestra requerido para una sola determinación de CA 19-9 es de 50 µl.

## ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

### IVD

- Para usarse en diagnóstico *in vitro*.
- Siga el prospecto cuidadosamente. La confiabilidad de los resultados del ensayo no se puede garantizar si existe alguna desviación respecto de las instrucciones de este prospecto.

### Precauciones de seguridad

- **PRECAUCIÓN:** Este producto requiere la manipulación de muestras humanas. Se recomienda que todos los materiales de origen humano se consideren potencialmente infecciosos y que se manipulen de conformidad con lo dispuesto en 29 CFR 1910.1030 Exposición ocupacional a patógenos transmitidos por la sangre. Se debe usar el nivel de bioseguridad 2 u otras prácticas de bioseguridad adecuadas para materiales que contienen agentes infecciosos o que se sospecha que los contienen.
- Todas las muestras, los reactivos biológicos y los materiales utilizados en el ensayo deben considerarse potencialmente capaces de transmitir agentes infecciosos. Por lo tanto, deben eliminarse de acuerdo con las prácticas de su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y en cumplimiento de los requisitos regulatorios imperantes.
- Este producto contiene azida de sodio. Los contenidos y recipientes deben desecharse en conformidad con todas las regulaciones locales, regionales y nacionales.
- Consulte las hojas de datos de seguridad que están disponibles a pedido.

### Precauciones de manipulación

- No use kits de reactivos con la fecha de caducidad vencida.
- No intercambie los componentes de diferentes reactivos o lotes.
- Antes de cargar el kit de reactivos en el sistema por primera vez, el kit de reactivos se debe mezclar para volver a suspender las microperlas magnéticas que se asentaron durante el envío.
- Para obtener instrucciones sobre cómo mezclar microperlas magnéticas, consulte la sección Preparación del reactivo de este prospecto.
- Para evitar la contaminación, use guantes limpios cuando trabaje con un kit de reactivos y muestras.
- En el transcurso del tiempo, los líquidos residuales pueden secarse en la superficie septal. Estos son, generalmente, sales secas que no tienen ningún efecto sobre la eficacia del ensayo.
- Para obtener un análisis detallado de las precauciones de manipulación durante el funcionamiento del sistema, consulte la información de servicio de SNIBE.

## ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Sellado: Almacenamiento a una temperatura de entre 2 y 8 °C hasta la fecha de caducidad.
- Apertura a entre 2 y 8 °C: La estabilidad mínima es de cuatro semanas.
- En el sistema: La estabilidad mínima es de cuatro semanas.
- Para asegurar el mejor rendimiento del kit, se recomienda colocar los kits abiertos en el refrigerador después de la finalización de los trabajos de prueba intradía. Es posible seguir utilizando el kit después del período de apertura o en el sistema si los controles se encuentran dentro de los rangos esperados.
- Se debe mantener en posición vertical para el almacenamiento y para facilitar la posterior resuspensión adecuada de las microperlas magnéticas.
- Se debe mantener alejado de la luz solar.

## PROCEDIMIENTO DE PRUEBA

### Preparación del reactivo

- La resuspensión de las microperlas magnéticas se realiza de forma automática cuando el kit se carga correctamente, de modo que las microperlas magnéticas se vuelvan a suspender totalmente de forma homogénea antes del 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

Las muestras con concentraciones que estén por encima del rango de medición pueden diluirse.

Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Tras diluir con los analizadores, el software del analizador considera automáticamente la dilución para el cálculo de la concentración de la muestra.

La dilución automática de la muestra está disponible después de que se hayan establecido los ajustes de dilución en el software de usuario del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI y Biolumi. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

### Efecto prozona de dosis alta

No se observó un efecto prozona de dosis alta para concentraciones de CA 19-9 de hasta 10 000 U/ml.

## LIMITACIÓN

- Se requiere una manipulación hábil y el cumplimiento estricto de las instrucciones para obtener resultados confiables. Las instrucciones del procedimiento deben seguirse exactamente y con sumo cuidado para obtener resultados válidos. Cualquier modificación del procedimiento podría alterar los resultados.
- Para ensayos que emplean anticuerpos, existe la posibilidad de interferencia de anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente. Los pacientes que han estado expuestos regularmente a animales o han recibido inmunoterapia pueden contener anticuerpos humanos antirratón (HAMA, del inglés human anti-mouse antibodies), lo cual puede ocasionar un falso aumento o una falsa disminución de los valores. Además, otros anticuerpos heterófilos, como anticuerpos humanos anticabra, también podrían estar presentes en las muestras de los pacientes. Puede ser necesaria información clínica o de diagnóstico adicional para determinar el estado del paciente.

## RESULTADOS

### Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de CA 19-9 de cada muestra mediante una curva de calibración que se genera con un procedimiento de curva principal de calibración de dos puntos. Los resultados se expresan en U/ml. Para obtener más información, consulte las instrucciones de funcionamiento del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI.

### Interpretación de los resultados

El rango esperado para el ensayo de CA 19-9 se obtuvo mediante la realización de pruebas con 352 personas aparentemente sanas en China, y dio el siguiente valor esperado:

- < 28,0 U/ml (percentil 95);
- < 37,0 U/ml (percentil 97,5);
- < 41,0 U/ml (percentil 99).

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

## CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

### Precisión

La precisión del ensayo de CA 19-9 se determinó como se describe en el documento EP5-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, del inglés Clinical & Laboratory Standards Institute). Se probaron tres grupos de suero humano y tres controles con diferentes concentraciones de analito en duplicado en dos ejecuciones independientes por día durante 20 días de pruebas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Muestra	Media (U/ml) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		SD (U/ml)	% de CV	SD (U/ml)	% de CV	SD (U/ml)	% de CV
Grupo de suero 1	41,547	2,353	5,66	1,086	2,61	2,591	6,24
Grupo de suero 2	208,135	6,720	3,23	10,997	5,28	12,887	6,19
Grupo de suero 3	516,713	7,055	1,37	24,785	4,80	25,770	4,99
Control 1	15,683	1,124	7,17	0,477	3,04	1,221	7,79
Control 2	41,156	2,218	5,39	1,201	2,92	2,522	6,13
Control 3	131,077	4,446	3,39	6,211	4,74	7,638	5,83

### Límite de blanco (LoB)

El LoB del ensayo de CA 19-9 es de 1,0 U/ml.

### Límite de detección (LoD)

El LoD del ensayo de CA 19-9 es de 1,5 U/ml.

### Rango de medición

1,0-1000 U/ml (se define por el límite de blanco y el límite superior de la curva principal). Los valores que están por debajo del límite de blanco se observan como < 1,0 U/ml. Los valores que están por encima del rango de medición se observan como > 1000 U/ml.

### Linealidad

El ensayo es lineal entre 1,5 U/ml y 1000 U/ml, sobre la base de un estudio realizado con la orientación del documento EP6-A del CLSI. Se prepararon nueve niveles de muestras distribuidos uniformemente por adición de una muestra de suero libre de CA 19-9 (0,0 U/ml) a una muestra de suero que contenía 1100 U/ml de CA 19-9. La media de recuperación de la muestra osciló entre el 90 % y el 110 %.

### Comparación de métodos

Se realizaron pruebas a un total de 115 muestras en el rango de 1,529 a 991,293 U/ml mediante el ensayo de CA 19-9 (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen como:  $y = 1,097x - 4,1585$ ,  $r^2 = 0,9866$ .

### Especificidad analítica

Los especificidad del ensayo se obtuvieron a través de la adición de CA 125 (400 U/ml) y CA 15-3 (400 U/ml), CA 72-4 (400 U/ml) a muestras de suero con las concentraciones indicadas. No se encontraron interferencias.

### Interferencias

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

Interferencias	Concentración
Bilirrubina	65 mg/dl
Hemoglobina	2200 mg/dl
Triglicéridos	1500 mg/dl
RF	1500 IU/ml
Cisplatino	165 µg/ml
Bleomicina	30 µg/ml
Carboplatino	500 µg/ml
Fluorouracilo	400 µg/ml
Citarabina	30 µg/ml
Metotrexato	909 µg/ml
Mitomicina C	100 µg/ml
Paclitaxel	67 µg/ml
Sulfato de vinblastina	500 µg/ml
Clorhidrato de doxorubicina	40 µg/ml
Tamoxifeno	0,0228 µg/ml
Ciclofosfamida	1000 µg/ml

### REFERENCIAS

1. Goonetilleke, K. S., & Siriwardena, A. K. (2007). Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 33(3), 266-270.
2. Ni, X. G., Bai, X. F., Mao, Y. L., Shao, Y. F., Wu, J. X., Shan, Y., ... & Xu, D. K. (2005). The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 31(2), 164-169.
3. Jiang, J. T., Wu, C. P., Deng, H. F., Lu, M. Y., Wu, J., Zhang, H. Y., & Ji, M. (2004). Serum level of TSGF, CA242 and CA19-9 in pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 10(11), 1675.
4. Ohshio, G., Manabe, T., Watanabe, Y., Endo, K., Kudo, H., Suzuki, T., & Tobe, T. (1990). Comparative studies of DU-PAN-2, carcinoembryonic antigen, and CA19-9 in the serum and bile of patients with pancreatic and biliary tract diseases: evaluation of the influence of obstructive jaundice. *American Journal of Gastroenterology*, 85(10).
5. Malesci, A., Montorsi, M., Mariani, A., Santambrogio, R., Bonato, C., Bissi, O., & Spina, G. (1991). Clinical utility of the serum CA 19-9 test for diagnosing pancreatic carcinoma in symptomatic patients: a prospective study. *Pancreas*, 7(4), 497-502.
6. Goonetilleke KS, Siriwardena AK (2007) Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19)igen (CA 19CA 19reatic carcinoma in symptomatic patients: a prospecEur J Surg Oncol 33:2663:266
7. Scatena, R. (Ed.). (2015). *Advances in Cancer Biomarkers: From biochemistry to clinic for a critical revision (Vol. 867)*. Springer.



#### 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

### EXPLICACIÓN DE SÍMBOLOS

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