

# MAGLUMI<sup>®</sup> NSE (CLIA)

## USO INDICADO

El kit es un inmunoensayo por quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de la enolasa específica de neurona (NSE) 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

Se sabe que la enolasa específica de neurona (NSE) es una isoenzima específica celular de la enzima glucolítica enolasa. En los organismos vertebrados están presentes tres isoenzimas de enolasa, expresadas por genes diferentes: la enolasa  $\alpha$  es ubicua; la enolasa  $\beta$  es específica del tejido muscular y la enolasa  $\gamma$  es específica de neuronas. La expresión de la NSE, que se manifiesta como dímero  $\gamma\gamma$  y  $\alpha\gamma$ , es un evento tardío en la diferenciación neuronal, por lo que es un índice útil de la maduración neuronal<sup>1</sup>.

La NSE humana es una importante proteína cerebral que constituye entre el 0,4 % y el 2,2 % de la proteína soluble total del cerebro, dependiendo de la región. En algunas neuronas, la NSE representa entre el 3 % y el 4 % de la proteína soluble total, lo que causó el uso común de la NSE como marcador clínico para células neuronales y células neuroendocrinas. Esta cantidad de la enzima parece ser mucho más de la necesaria para su función catalizadora y es probable que la NSE tenga otras funciones aún desconocidas<sup>2</sup>. La NSE es un marcador altamente específico para las neuronas, el tejido periférico neuroendocrino y las células del sistema APUD (captación y descarboxilación de los precursores de grupos amino, en inglés) y, por lo tanto, puede servir como marcador bioquímico para tumores derivados de estas células. Al igual que la cromogranina A (CgA), la NSE como marcador neuroendocrino general no puede diferenciar entre diferentes subtipos de tumores neuroendocrinos (NET, por sus siglas en inglés); sin embargo, los niveles elevados de NSE han sido asociados con una pobre diferenciación tumoral<sup>3-6</sup>. Los niveles de NSE son elevados principalmente en el cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) y en los neuroblastomas. Otros tumores neuroendocrinos con niveles elevados de NSE incluyen los insulinomas, los carcinomas medulares de tiroides, el feocromocitoma y los carcinoides del tracto digestivo. La principal aplicación clínica de la NSE es el seguimiento de estos tumores y su respuesta a la quimioterapia o para detectar una recidiva precozmente. Los niveles de NSE pueden ayudar a clasificar el tipo de cáncer de pulmón cuando se utilizan en conjunto con la histología, lo que permite el inicio del tratamiento apropiado. El monitoreo de los niveles de NSE también puede ayudar a determinar la efectividad de la quimioterapia y la predicción de recidiva de la enfermedad<sup>7</sup>.

Mediante las técnicas de inmunotinción, la NSE se observa en todos los tipos de neuronas, como las células granulosas, las células de Purkinje, las neuronas de proyección y las neuronas sensoriales y autonómicas. La NSE también ha sido detectada en diversas células normales, incluyendo pinealocitos, células de la hipófisis y secretoras de péptidos, células parafoliculares de la tiroides, células cromafines de la médula suprarrenal, células de los islotes de Langerhans, células de Merkel de la piel, células neuroendocrinas del pulmón y eritrocitos. Como resultado de los hallazgos de la NSE en tejidos específicos en condiciones normales, se formuló la hipótesis de que el aumento de la expresión de la NSE y el aumento de los niveles séricos de la NSE podrían ocurrir con proliferación maligna de estos tejidos y, por lo tanto, podrían ser de utilidad en el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento de este tipo de cáncer. La aplicación de la determinación de NSE en oncología médica puede ser evaluada bajo distintos encabezados: determinación del contenido de NSE en biopsias de tejido; niveles séricos de NSE como marcador para el diagnóstico de tumores, la extensión de la enfermedad y la respuesta a la terapia; determinación de NSE en el líquido cefalorraquídeo (CSF) como indicador de metástasis craneal y del CNS<sup>8</sup>.

## PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de NSE es un inmunoensayo por quimioluminiscencia tipo sándwich.

La muestra (o calibrador/control, si corresponde), el anticuerpo monoclonal anti-NSE marcado con ABEI, el anticuerpo monoclonal anti-NSE marcado con FITC y las microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo policlonal anti-FITC de oveja se mezclan bien y se incuban, formando inmunocomplejos tipo sándwich. Después de la precipitación en un campo magnético, se decanta el sobrenadante y luego se realiza 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), que es proporcional a la concentración de NSE presente en las muestras (o calibrador/control, si procede).

## COMPONENTES DEL KIT

### Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF.: 130201016M)	50 pruebas (REF.: 130601016M)
<b>Microperlas magnéticas</b>	Microperlas magnéticas Recubiertas con anticuerpo policlonal anti-FITC, con BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador bajo</b>	Antígeno NSE, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador alto</b>	Antígeno NSE, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Marca de FITC</b>	Anticuerpo monoclonal anti-NSE marcado con FITC, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	10,5 ml	6,5 ml
<b>Marca de ABEI</b>	Anticuerpo monoclonal anti-NSE marcado con ABEI, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	10,5 ml	6,5 ml
<b>Control de calidad interno</b>	Antígeno NSE, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<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

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 trazable a la sustancia de referencia interna de SNIBE.

El test de prueba de 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 cambio de lotes (reactivo o sustrato 1+2).
- Cada 4 semana y/o cada vez que se utiliza un nuevo kit de reactivos (recomendado).
- Después de requerir servicio del instrumento.
- Si los controles 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 NSE (CLIA)**. 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 aplicables a las muestras del paciente. El nivel satisfactorio de rendimiento se obtiene cuando los valores del análisis obtenidos se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro de su rango, tal cual 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.

Lleve a cabo lo siguiente:

- 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 sus distribuidores o técnicos locales para recibir asistencia.

## 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.
- No utilice plasma.
- Centrifugue la sangre antes de que transcurra 1 hora. La NSE en eritrocitos y plaquetas produce resultados elevados en muestras hemolizadas o centrifugadas incorrectamente (por ejemplo, una extensión del tiempo antes del centrifugado).
- Asegurarse de que se haya efectuado la formación completa del coágulo en las muestras 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 un coágulo, la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos. Las muestras no deben contener fibrina ni otra sustancia particulada.
- 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 las congelaciones y descongelaciones reiteradas. La muestra del suero puede ser congelada y descongelada solo dos veces. Las muestras almacenadas deben mezclarse bien antes de su uso (mezclador Vórtex). Las muestras congeladas deben mezclarse POR COMPLETO después de la descongelación mediante agitador vórtice de BAJA velocidad. Pregunte a su representante local de SNIBE para obtener información más detallada si tiene alguna duda.
- 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 únicamente la muestra aclarada sin el material lipémico.
- Todas las muestras (muestras de los pacientes o controles) deben ser analizadas dentro de las 3 horas siguientes tras ser instaladas en el sistema MAGLUMI y Biolumi. Consulte el servicio SNIBE para un análisis más detallado de las limitaciones de almacenamiento de muestras del sistema.
- Si se retrasa la realización de la prueba por más de 8 horas, elimine el suero del separador de suero, los glóbulos rojos o los coágulos. Las muestras extraídas del separador, las células o los coágulos se pueden almacenar hasta por 24 horas a temperatura entre 2 °C y 8 °C y almacenarse hasta 3 meses congeladas a -20 °C o menos.
- Antes del envío de las muestras, se recomienda que estas se retiren del separador de suero, los glóbulos rojos o 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 muestras deben ser enviadas congeladas.
- El volumen de muestra requerido para una única determinación de NSE es 20 µl.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

**IVD**

- Para uso diagnóstico *In Vitro*.
- Siga las instrucciones del folleto 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 deben considerarse potencialmente infecciosos y deben manejarse 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. La eliminación del contenido y de los recipientes debe realizarse 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 por primera vez, el kit requiere ser mezclado para volver a dejar en estado de suspensión las microperlas magnéticas que se han asentado durante el envío.
- Para obtener instrucciones sobre la mezcla de las microperlas magnéticas, consulte la sección de Preparación del reactivo de este prospecto.
- Para evitar la contaminación, utilice guantes limpios cuando manipule un kit de reactivos y las muestras.
- Con el tiempo, pueden secarse líquidos residuales en la superficie del diafragma. Estas son generalmente sales secas que no tienen ningún efecto sobre la eficacia del ensayo.
- Para una discusión detallada de las precauciones de manipulación durante el funcionamiento del 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.
- Dentro: 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

En 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. Por favor, elija diluyentes aplicables o solicite asesoría a SNIBE antes de una dilución manual.

### Efecto gancho en altas dosis

No se detectó efecto gancho en altas dosis para las concentraciones de NSE de hasta 20000 ng/ml.

## LIMITACIONES

- Para obtener resultados confiables es necesario una operación habilidosa y el apego estricto a las instrucciones. Las instrucciones de procedimiento deben seguirse exactamente y debe realizarse una operación atenta para obtener resultados válidos. Cualquier modificación del procedimiento es probable que altere los resultados.
- Para ensayos que emplean anticuerpos, existe la posibilidad de interferencia por anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente. Los pacientes que han sido expuestos regularmente a animales o que han recibido inmunoterapia pueden contener anticuerpos anti-ratón (HAMA), lo que puede ocasionar valores altos o bajos erróneos. Además, otros anticuerpos heterófilos, como los anticuerpos humanos anticabra, pueden estar presentes en las muestras de los pacientes. Puede ser necesaria información de diagnóstico o clínica adicional para determinar el estado del paciente.
- La hemólisis interfiere porque los eritrocitos contienen NSE.
- La lipemia tiene un efecto insignificante sobre el ensayo, excepto en el caso de lipemia en bruto donde pueden producirse interferencias espaciales.
- Para fines de diagnóstico, los resultados siempre deben ser evaluados y verificados junto con la historia médica del paciente, el examen clínico y otros resultados.

## RESULTADOS

### Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de NSE 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 enolasa específica de neurona (NSE) se obtuvieron mediante el análisis de 342 personas aparentemente sanas en China, y arrojaron el siguiente valor esperado: <15,7 ng/ml (percentil 95°).

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 rangos esperados.

## CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO

### Precisión

La precisión del ensayo de NSE se determinó de conformidad con CLSI EP5-A2. Se analizaron 3 *pools* de suero humano y 3 controles 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
Pool 1 con suero	12,495	0,654	5,23	0,362	2,90	0,748	5,99
Pool 2 con suero	37,429	1,350	3,61	0,931	2,49	1,640	4,38
Pool 3 con suero	200,450	3,899	1,95	2,453	1,22	4,607	2,30
Control 1	10,755	0,494	4,59	0,617	5,74	0,791	7,35
Control 2	29,864	0,998	3,34	1,170	3,92	1,538	5,15
Control 3	77,663	1,996	2,57	2,029	2,61	2,846	3,66

### Límite de blanco (LoB)

El LoB para el ensayo de NSE es 0,5 ng/ml.

### Límite de detección (LoD)

El LoD para el ensayo de NSE es 1,0 ng/ml.

### Rango de medición

0,5 – 500 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 <0,5 ng/ml. Los valores por encima del rango de medición se informan como >500 ng/ml.

### Linealidad

El ensayo es lineal entre 1,0 ng/ml y 500 ng/ml, basado en un estudio realizado con la guía de CLSI EP6-A. Se prepararon nueve niveles de 023 NSE-IFU-es, V11.3, 2022-02

muestras igualmente distribuidas mezclando en una muestra de suero con 550 ng/ml de NSE otra muestra de suero sin insulina (0,0 ng/ml). La media de recuperación de la muestra varió entre 90 % y 110 %.

#### Comparación de métodos

Se analizaron un total de 160 muestras en el rango de 0,633 y 461,383 ng/ml mediante un ensayo de NSE (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen del siguiente modo:  $y=0,900x+1,0352$ ,  $r^2=0,9825$ .

#### Interferencia endógena

Los estudios controlados de sustancias o de condiciones potencialmente de interferencia demostraron que el rendimiento de la prueba no se vio afectado por las concentraciones de bilirrubina hasta 72 mg/dl, de triglicéridos hasta 2000 mg/dl o de RF hasta 500 IU/ml.

#### Interferencia del fármaco

Estudios controlados de sustancias potencialmente interferentes demostraron que el rendimiento del ensayo no se vio afectado por los siguientes fármacos antitumorales comunes.

Interferencia	Concentración
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

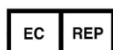
#### REFERENCIAS:

- Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. Clin Chim Acta. 1989 Jul 31; 183 (1):13-31.
- Marangos PJ, Schmechel DE (1987) Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. Annu Rev Neurosci 10:269-295.
- Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W et al (1997) Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. J Clin Endocrinol Metab 82:2622-2628.
- Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M (2000) Tumor markers in neuroendocrine tumors. Digestion 62(Suppl 1):33-38.
- Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M et al (1998) Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. Br J Cancer 78:1102-1107.
- Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A et al (1999) Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. Cancer 86:858-86.
- Wild D. The Immunoassay Handbook-the theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques, Fourth Edition. Elsevier Ltd. 2013.
- Carney DN, Teeling M (1988) Neuron-specific enolase: how useful as a cancer marker? Eur J Cancer Clin Oncol 24:825-828.



#### Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.








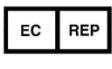




No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China  
Tel.: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



#### 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