

MAGLUMI[®] CRP (CLIA)

USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de proteína C reactiva (CRP, del inglés C-reactive protein) en suero humano con el 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

La proteína C reactiva (CRP) es una proteína pentamérica anular (en forma de anillo) que se encuentra en el plasma sanguíneo, cuyos niveles aumentan en respuesta a la inflamación. Se trata de una proteína de fase aguda de origen hepático que aumenta tras la secreción de interleucina 6 por parte de los macrófagos y los linfocitos T. Su papel fisiológico es unirse a la lisofosfatidilcolina expresada en la superficie de células muertas o moribundas (y algunos tipos de bacterias) para activar el sistema complementario a través del complejo C1Q¹. La CRP se sintetiza en el hígado en respuesta a factores liberados por macrófagos y adipocitos. Es un miembro de la familia de proteínas pentraxinas²⁻³. No está relacionada con el péptido C (insulina) o la proteína C (coagulación de la sangre). La proteína C reactiva fue el primer receptor de reconocimiento de patrones (RRP, del inglés pattern recognition receptor) que se ha identificado⁴.

La CRP se utiliza principalmente como un marcador de la inflamación. Además de la insuficiencia hepática, se conocen pocos factores que interfieren con la producción de CRP⁶. El interferón alfa inhibe la producción de CRP de las células hepáticas, lo que puede explicar los niveles relativamente bajos de CRP encontrados durante infecciones virales, en comparación con infecciones bacterianas⁵. La concentración normal en el suero humano sano es de entre 5 y 10 mg/l y aumenta con el envejecimiento. Se detectan niveles superiores en mujeres embarazadas en etapa avanzada, en inflamaciones leves e infecciones virales (10 a 40 mg/l), en inflamaciones activas, en infecciones bacterianas (40 a 200 mg/l), en infecciones bacterianas graves y quemaduras (> 200 mg/l)⁶. La CRP es un reflejo más sensible y preciso de la respuesta a la fase aguda que la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, del inglés erythrocyte sedimentation rate). La ESR puede ser normal, mientras que la CRP está elevada. La CRP retorna a la normalidad más rápidamente que la ESR en respuesta al tratamiento. La utilidad de la CRP en la diferenciación de enfermedades inflamatorias (incluida la enfermedad inflamatoria intestinal, el linfoma intestinal, la tuberculosis intestinal y el síndrome de Behcet) se ha investigado y comparado con otros biomarcadores inflamatorios, tales como ESR y WBC⁷. La determinación de la CRP en el suero humano también podría tener grandes consecuencias en diversas enfermedades, como cáncer⁸, enfermedades cardiovasculares y riesgo de enfermedad coronaria⁹, inflamación y fibrosis⁷, y apnea obstructiva del sueño¹⁰.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de CRP es un inmunoensayo de quimioluminiscencia sándwich.

La muestra (o calibrador o control, si corresponde), el isotiocianato de fluoresceína (FITC, del inglés fluorescein isothiocyanate) marcado con anticuerpo monoclonal anti-CRP y las microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo policlonal anti-FITC se mezclan completamente y se incuban, para formar complejos. Después de la precipitación en un campo magnético, se decanta el sobrenadante y se realiza un ciclo de lavado. A continuación, se agrega aminobutiletilisoluminol (ABEI) marcado con otro anticuerpo monoclonal anti-CRP. Después de la precipitación en un campo magnético, se decanta el sobrenadante y se realiza otro ciclo de lavado. Posteriormente, se agregan los iniciadores 1 + 2 para iniciar una reacción quimioluminiscente rápida. 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 CRP presente en la muestra (o calibrador o control, si corresponde).

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF: 130216002M)	50 pruebas (REF: 130616002M)
Microperlas magnéticas	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo policlonal de oveja anti-FITC, con contenido de albúmina sérica bovina (BSA, del inglés bovine serum albumin) y NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador bajo	Con contenido de suero bovino y antígeno CRP, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador alto	Con contenido de suero bovino y antígeno CRP, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Marca de FITC	FITC marcado con anticuerpo monoclonal anti-CRP, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	12,5 ml	7,0 ml
Marca de ABEI	ABEI marcado con anticuerpo monoclonal anti-CRP, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	22,5 ml	12,5 ml
Diluyente	Con contenido de suero bovino, NaN ₃ (< 0,1 %).	25,0 ml	15,0 ml
Control de calidad interno	Con contenido de suero bovino y antígeno CRP, NaN ₃ (< 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

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 primera norma internacional de la OMS 85/506.

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 resultados del control 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 el valor objetivo, consulte **Información de control de calidad de CRP (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 asepticamente luego de seguir las precauciones universales para la venopunción.
- Asegúrese de que la formación completa de coágulos en las muestras de suero 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 repetir los ciclos de congelación y descongelación. La muestra de suero solo puede congelarse y descongelarse dos veces. Las muestras se deben mezclar completamente después de descongelarse.
- 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 retiradas del separador, los glóbulos rojos o el coágulo pueden almacenarse hasta 8 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °C.
- Las muestras pueden almacenarse hasta 2 meses congeladas a -20 °C o menos. Las muestras almacenadas deben mezclarse bien antes del uso (mezclador Vortex).
- Antes del envío de las muestras, se recomienda retirarlas del separador de suero, los glóbulos rojos o el coágulo. 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 necesario para una sola determinación de CRP es de 10 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

Todas las muestras analizadas se han diluido con 20 veces su volumen con el analizador de este kit de reactivos.

Las muestras con concentraciones que estén por encima del rango de medición pueden diluirse manualmente. Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Elija diluyentes aplicables o pida asesoramiento a SNIBE antes de la dilución manual.

Efecto prozona de dosis alta

No se observó un efecto prozona de dosis alta para concentraciones de CRP de hasta 50 000 mg/l.

LIMITACIONES

- Se requiere una técnica hábil y el cumplimiento estricto de las instrucciones para obtener resultados confiables.
- La contaminación bacteriana o la inactivación por calor de las muestras pueden afectar los resultados del examen.
- Un resultado dentro del rango esperado no descarta la presencia de la enfermedad y debe interpretarse junto con otros procedimientos de diagnóstico.
- Los resultados de la prueba se notifican cuantitativamente. Sin embargo, el diagnóstico de una enfermedad no debe basarse en el resultado de una sola prueba, sino que debe determinarse en función de los hallazgos clínicos combinados con el criterio médico.
- Cualquier decisión terapéutica también debe tomarse caso por caso.
- Las muestras de los pacientes con anticuerpos humanos antirratón (HAMA, del inglés human anti-mouse antibodies) pueden mostrar un falso aumento o una falsa disminución de valores. Aunque se incorporan agentes neutralizantes de HAMA, las concentraciones de HAMA en suero extremadamente altas, en ocasiones, pueden influir en los resultados.

RESULTADOS

Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de CRP 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 informan en unidades de ng/ml. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Factor de conversión: $\text{ng/ml} \times 0,001 = \text{mg/l}$

Interpretación de los resultados

valores previstos:

- Este kit es el hsCRP, que se utiliza principalmente para controlar la enfermedad cardiovascular. El rango de referencia del adulto es de $< 0,700 \text{ mg/l}$.
- Si este kit se utiliza para controlar la infección y la inflamación, se recomienda que el laboratorio establezca su propio rango de referencia.

Los resultados pueden diferir entre laboratorios debido a variaciones en la población y el método de prueba. Cada laboratorio debe establecer su propio rango de referencia.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Precisión

La precisión del ensayo de CRP 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 (mg/l) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		SD (mg/l)	% de CV	SD (mg/l)	% de CV	SD (mg/l)	% de CV
Grupo de suero 1	0,715	0,037	5,18	0,023	3,22	0,043	6,01
Grupo de suero 2	20,325	0,678	3,34	0,277	1,36	0,732	3,60
Grupo de suero 3	51,538	0,969	1,88	0,041	0,08	1,081	2,10
Control 1	0,516	0,026	5,04	0,016	3,10	0,030	5,81
Control 2	2,548	0,094	3,69	0,078	3,06	0,122	4,79
Control 3	8,273	0,298	3,60	0,293	3,54	0,418	5,05

Límite de blanco (LoB)

El LoB del ensayo de CRP es de 0,00013 mg/l.

Límite de detección (LoD)

El LoD del ensayo de CRP es de 0,00015 mg/l.

Rango de medición

0,00013-100 mg/l (se define por el límite de blanco y el límite superior de la curva principal multiplicado por el índice de dilución). Los valores que están por debajo del límite de blanco se observan como < 0,00013 mg/l. Los valores que están por encima del rango de medición se observan como > 100 mg/l.

Comparación de métodos

Se realizaron pruebas a un total de 112 muestras en el rango de 0,099 a 99,199 mg/l mediante el ensayo de CRP (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen como: $y=0,969x+0,373$, $r^2=0,9888$.

Especificidad analítica

Los datos de especificidad del ensayo se obtuvieron a través de la adición del total de proteínas (100 ng/ml) a dos muestras de suero con las concentraciones indicadas. No se encontraron interferencias.

Interferencia endógena

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

- Bilirrubina 60 mg/dl
- Hemoglobina 2000 mg/dl
- Triglicérido 1250 mg/dl

REFERENCIAS

1. Thompson D, Pepys MB, Wood SP (Feb 1999). "The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine". *Structure*. 7 (2): 169–77.
2. Pepys MB, Hirschfield GM (Jun 2003). "C-reactive protein: a critical update". *The Journal of Clinical Investigation*. 111 (12): 1805–12.
3. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S (May 2005). "Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 288 (5): H2031–41.
4. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S (May 2005). "Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 288 (5): H2031–41.
5. Enocsson H, Sjöwall C, Skogh T, Eloranta ML, Rönnblom L, Wetterö J (December 2009). "Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares?". *Arthritis and Rheumatism*. 60 (12): 3755–60.
6. Clyne B, Olshaker JS (1999). "The C-reactive protein". *The Journal of Emergency Medicine*. 17 (6): 1019–25.
7. Liu S, Ren J, Xia Q, Wu X, Han G, Ren H, Yan D, Wang G, Gu G, Li J (Dec 2013). "Preliminary case-control study to evaluate diagnostic values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differentiating active Crohn's disease from intestinal lymphoma, intestinal tuberculosis and Behcet's syndrome". *The American Journal of the Medical Sciences*. 346 (6): 467–72.
8. Allin KH, Nordestgaard BG (2011). "Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer". *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 48 (4): 155–70.
9. Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, Mazereeuw G, Marzolini S, Sham L, Lanctôt KL (Apr 2012). "Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: a meta-analysis". *American Heart Journal*. 163 (4): 666–76.e1–3.
10. Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, Mazereeuw G, Marzolini S, Sham L, Lanctôt KL (Apr 2012). "Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: a meta-analysis". *American Heart Journal*. 163 (4): 666–76.e1–3.



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