

MAGLUMI® IL-6 (CLIA)

USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de IL-6 en suero y plasma humanos con el analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI (entre los que se encuentran Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, 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 Interleucina-6 (IL-6) es una citocina pleiotrópica, que tiene una amplia variedad de funciones biológicas.¹ También se conoce como factor de estimulación 2 de células B (BSF-2), factor estimulador de células B (BCSF), factor de crecimiento de hibridoma (HGF), factor estimulante de hepatocitos (HSF) y muchos otros.² La IL-6 se produce a partir de un gen único que codifica un producto de 212 aminoácidos, que se escinde en el extremo N-terminal para producir un péptido de 184 aminoácidos con un peso molecular entre 22-27 kDa.³ Se produce por fibroblastos, monocitos, macrófagos, células T, células B, células epiteliales, queratinocitos y una variedad de células neoplásicas.⁴ La Interleucina-1, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor derivado de las plaquetas (PDGF) y las infecciones de virus pueden inducir la producción de IL-6 en células normales.⁵ La IL-6 puede estimular la proliferación y la diferenciación de las células inmunes. La IL-6 muestra actividades no solo en las células B, sino también en las células T, las células madre hematopoyéticas, los hepatocitos y las células cerebrales.⁶ La producción de IL-6 se induce rápidamente en el curso de reacciones inflamatorias agudas asociadas con lesión, trauma, estrés, infección, muerte cerebral, neoplasia y otras situaciones.⁸⁻⁹ La IL-6 alcanza concentraciones máximas en pacientes con bacteriemia varias horas antes de que ocurra el aumento en la concentración de CRP y PCT. Se puede utilizar para ayudar al diagnóstico temprano de infecciones agudas.¹⁰⁻¹² Las mediciones secuenciales de IL-6 en el suero o el plasma de pacientes ingresados en la UCI (unidad de cuidados intensivos) mostraron ser útiles para evaluar la gravedad de SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), la sepsis y el shock séptico y predecir el resultado de estos pacientes.¹³⁻¹⁴ La IL-6 también es útil como un marcador de alarma temprana para la detección de sepsis neonatal.¹⁵⁻¹⁶

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de IL-6 es un inmunoensayo de quimioluminiscencia sándwich.

La muestra (o calibrador o control, si corresponde), búfer, marcado con ABEI con anticuerpo monoclonal anti-IL-6 y las microperlas magnéticas recubiertas con otro anticuerpo monoclonal anti-IL-6 se mezclan completamente y se incuban, para formar complejos tipo sándwich. 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 de luz se mide con un fotomultiplicador como unidades relativas de luz (RLU), que es proporcional a la concentración de IL-6 presente en la muestra (o calibrador o control, si corresponde).

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF: 130216004M)	50 pruebas (REF: 130616004M)
Microperlas magnéticas	Las microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-IL-6 (ratón), que contiene BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador bajo	Con contenido de antígeno de IL-6 (recombinante) y BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,0 ml	1,5 ml
Calibrador alto	Con contenido de antígeno de IL-6 (recombinante) y BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,0 ml	1,5 ml
Búfer	Con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	8,5 ml	5,5 ml
Marca de ABEI	Anticuerpo monoclonal anti-IL-6 (ratón) etiquetado con aminobutiletisoluminol (ABEI), que contiene BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	8,5 ml	5,5 ml
Diluyente	0,9 % de NaCl.	15,0 ml	10,0 ml
Control 1	Con contenido de antígeno de IL-6 (recombinante) y BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,0 ml	2,0 ml
Control 2	Con contenido de antígeno de IL-6 (recombinante) y BSA, 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
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 las normas de NIBSC, CODE: 89/548.

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, por sus siglas en inglés) del reactivo.

Se recomienda recalibrar en las siguientes situaciones:

- Después de cada intercambio de lotes (Reactivo o Iniciador 1 + 2).
- Cada semana 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

Cumpla con las regulaciones 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 la **Información de control de calidad de IL-6 (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 análisis 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 su distribuidor o proveedor de soporte técnico local para obtener asistencia.

PREPARACIÓN Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS

- Se puede utilizar para el ensayo suero obtenido con tubos de muestreo estándar, tubos que contengan un activador de coagulación o un activador de coagulación con gel para el ensayo. Para las muestras de plasma, se verificó el anticoagulante K₂-EDTA, K₃-EDTA y podría aplicarse en el ensayo. El plasma en heparina no es adecuado para este ensayo. 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 de suero, en particular las de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante, 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 una 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. Las muestras pueden congelarse y descongelarse solo una vez. 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.
- 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. Consulte el servicio de SNIBE para obtener información más detallada sobre las restricciones de almacenamiento de muestras.
- Las muestras extraídas del separador, las células o el coágulo pueden almacenarse hasta 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C, y almacenarse hasta 12 semanas congeladas a -20 °C o menos.
- Antes del envío de las muestras, se recomienda retirarlas del separador, los glóbulos rojos o el coágulo. Al enviarse, las muestras deben embalsarse 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 IL-6 es de 100 µl.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

IVD

- Para uso 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 desecharse 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 los kits de reactivos en el sistema por primera vez, los kits de reactivos se deben 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 una muestra.
- 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 seis 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 automáticamente con los analizadores o de forma manual. La dilución recomendada es 1:9.

Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Tras diluir con los analizadores, el software 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. Consulte las instrucciones de funcionamiento del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI.

Efecto prozona de dosis alta

Para el ensayo de IL-6, no se observó un efecto prozona de dosis alta cuando las muestras contenían IL-6 hasta 200,000 pg/ml

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 de la prueba.
- Un resultado dentro del rango esperado no descarta la presencia de la enfermedad, y debe interpretarse junto con el cuadro clínico del paciente y 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, por sus siglas en inglés) 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 en 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 pg/ml. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Interpretación de los resultados

El rango esperado para el ensayo de IL-6 se obtuvo mediante la realización de pruebas con 275 personas sanas en China, y entregó el siguiente valor esperado:

≤ 7,00 pg/ml (percentil 95).

Los resultados pueden diferir entre laboratorios debido a variaciones en la población y el método de prueba. Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio rango de referencia.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Precisión

La precisión del ensayo de IL-6 se determinó como se describe en el documento EP5-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, Clinical & Laboratory Standards Institute). Se probaron dos controles y tres grupos de suero humano con diferentes concentraciones de analito en duplicado en dos ejecuciones independientes por día durante 20 días de pruebas. El resultado se resume en la siguiente tabla:

Muestra	Media (pg/ml) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		SD (pg/ml)	% de CV	SD (pg/ml)	% de CV	SD (pg/ml)	% de CV
Grupo de suero 1	14,5	0,64	4,39	0,74	5,08	0,97	6,71
Grupo de suero 2	102	4,7	4,63	3,13	3,07	5,7	5,56
Grupo de suero 3	2038	33,5	1,65	56,8	2,79	65,9	3,23
Control 1	38,9	2,06	5,30	1,54	3,97	2,58	6,63
Control 2	248	8,4	3,38	9,51	3,84	12,7	5,11

Límite de blanco (LoB)

El LoB para el ensayo de IL-6 es de 0,5 pg/ml.

Límite de detección (LoD)

El LoD para el ensayo de IL-6 es de 1,5 pg/ml.

Límite de cuantificación (LoQ)

Se define como la concentración de IL-6 que puede medirse con un CV entre ensayos del 20 %. El LoQ para el ensayo de IL-6 es de 3,0 pg/ml.

Rango de medición

0,5-5000 pg/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 < 0,5 pg/ml. Los valores que están por encima del rango de medición se observan como > 5000 pg/ml.

Linealidad

El ensayo es lineal entre 1,5 pg/ml y 5000 pg/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 mediante la combinación de una muestra de suero que contenía 5500 pg/ml de IL-6 con una muestra de suero que contenía 1,5 pg/ml de IL-6. La media de recuperación de la muestra osciló entre el 90 % y el 110 %.

Comparación de métodos

Se analizaron un total de 125 muestras en el rango de 3,497 a 2797,010 pg/ml mediante un ensayo de IL-6 (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen como: $y = 0,9906x + 11,184$, $r^2 = 0,9866$.

Especificidad analítica

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

Compuesto	Concentración
IL-1 α	50 ng/ml
IL-1 β	50 ng/ml
IL-2	50 ng/ml
IL-3	50 ng/ml
IL-4	50 ng/ml

IL-8	50 ng/ml
IFN- γ	50 ng/ml
TNF- α	50 ng/ml

Interferencia endógena

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

- Bilirrubina 40 mg/dl
- Hemoglobina 2000 mg/dl
- Triglicérido 1000 mg/dl
- ANA 6 (S/CO)
- RF 1500 IU/ml
- HAMA 40 ng/ml

Nota: La concentración de ANA se mide con el kit de prueba de detección de ANA (ELISA) de EUROIMMUN.

REFERENCIAS

1. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications[J]. International immunology, 2010, 22(5): 347-352.
2. Van Damme J, Van Beeumen J, Decock B, et al. Separation and comparison of two monokines with lymphocyte-activating factor activity: IL-1 beta and hybridoma growth factor (HGF). Identification of leukocyte-derived HGF as IL-6[J]. The Journal of Immunology, 1988, 140(5): 1534-1541.
3. Wood N C, Symons J A, Dickens E, et al. In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis[J]. Clinical & Experimental Immunology, 1992, 87(2): 183-189.
4. Yamanaka R, Tanaka R, Yoshida S. Effects of irradiation on cytokine production in glioma cell lines.[J]. Neurol Med Chir, 1993, 33(11):744-748.
5. Breen E C, Rezaei A R, Nakajima K, et al. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production[J]. The Journal of Immunology, 1990, 144(2): 480-484.
6. Kishimoto T, Hirano T. A new interleukin with pleiotropic activities[J]. Bioessays, 1988, 9(1): 11-15.
7. Giannoudis P V, Harwood P J, Loughenbury P, et al. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state?[J]. Journal of Trauma, 2008, 65(3):646-652.
8. Tschoeke S K, Hellmuth M, Hostmann A, et al. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries[J]. Journal of Trauma, 2007, 62(6):1396.
9. Giannoudis P V, Harwood P J, Loughenbury P, et al. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state?[J]. Journal of Trauma, 2008, 65(3):646-652.
10. Lacour A G, Gervaix A, Zamora S A, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs[J]. European journal of pediatrics, 2001, 160(2): 95-100.
11. Toikka P, Irtala K, Juvén T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children[J]. The Pediatric infectious disease journal, 2000, 19(7): 598-602.
12. Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, et al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-[alpha] in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. The Turkish journal of pediatrics, 2007, 49(1): 7.
13. Pinsky M R, Vincent J L, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality.[J]. Chest, 1993, 103(2):565-75.
14. Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity[J]. Annals of Surgery, 1992, 215(4):356.
15. Ng P C, Cheng S H, Chui K M, et al. Diagnosis of Late-onset Neonatal Sepsis with Cytokines, Adhesion Molecules and C-reactive Protein in Preterm Vlbw Infants: 322[J]. Journal of Paediatrics & Child Health, 1997, 33: S81.
16. Hatzidaki E, Gourgiotis D, Manoura A, et al. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome[J]. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2005, 84(7): 632-638.



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

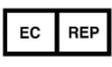


Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa)

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