

MAGLUMI[®] NT-proBNP (CLIA)

USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de la prohormona N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP, del inglés N-terminal prohormone b-type natriuretic peptide) 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

El péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B (BNP) (también péptido natriurético ventricular o péptido natriurético B) es un polipéptido de 32 aminoácidos secretado por los ventrículos del corazón en respuesta a un estiramiento excesivo de las células del músculo cardíaco (cardiomiocitos). El BNP se sintetiza como una preprohormona de 134 aminoácidos (preproBNP), codificada por el gen humano NPPB. La extracción del péptido señal con N terminal de 25 residuos genera la prohormona, proBNP, que se almacena de forma intracelular como una glucoproteína con enlaces O. Posteriormente, la proBNP se divide entre arginina-102 y serina-103 mediante una convertasa específica (posiblemente, furina o corina) y se obtiene el fragmento NT-proBNP y el polipéptido biológicamente activo de 32 aminoácidos BNP-32, que se secretan a la sangre en cantidades equimolares¹⁻³.

El péptido natriurético tipo B (BNP) y el fragmento amino-terminal de la prohormona BNP (NT-proBNP) son marcadores del deterioro cardíaco funcional y son elevados en casos de insuficiencia cardíaca (IC)⁴⁻⁵. Los ensayos de los péptidos cardíacos: péptido natriurético auricular (ANP, del inglés atrial natriuretic peptide) y péptido natriurético tipo B (BNP, del inglés B-type natriuretic peptide) han adquirido importancia como posibles pruebas de detección de enfermedades cardíacas sintomáticas y asintomáticas. Estos péptidos y los fragmentos amino-terminales de sus hormonas precursoras (NT-proANP y NT-proBNP) son secretados por corazones con estrés hemodinámico, principalmente en respuesta al estiramiento miocárdico inducido por una sobrecarga de volumen⁶. Tanto el ANP como el BNP promueven la natriuresis y la diuresis, la inhibición del sistema renina angiotensina-aldosterona, y actúan como vasodilatadores⁷. A diferencia del ANP, la regulación de la síntesis y excreción del BNP ocurre principalmente en el nivel de la expresión génica, lo que sugiere que el ANP y el BNP forman un sistema de péptidos natriuréticos doble e integrado, y el BNP puede ser una hormona de reserva que se activa solo después de una sobrecarga ventricular prolongada⁸.

Los datos clínicos disponibles indican que tanto el BNP como el NT-proBNP parecen ser marcadores útiles para diagnosticar y pronosticar casos de insuficiencia cardíaca (IC) y pueden ser superiores al ANP y NT-proANP⁴. La principal utilidad clínica del NT-proBNP es que un nivel normal descarta la insuficiencia cardíaca aguda en casos de emergencia. Un nivel elevado de NT-proBNP nunca debería usarse para diagnosticar insuficiencia cardíaca aguda o crónica en casos de emergencia, debido a la falta de especificidad. El NT-proBNP también pueden utilizarse para la detección y el pronóstico de insuficiencia cardíaca. Los niveles de NT-proBNP también suelen ser elevados en pacientes con disfunción ventricular izquierda, con o sin síntomas⁹⁻¹¹.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de NT-proBNP es un inmunoensayo de quimioluminiscencia sándwich.

Utilice aminobutiletilelisoluminol (ABEI) para marcar un anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP, y utilice otro anticuerpo monoclonal para recubrir las microperlas magnéticas. Estos dos anticuerpos monoclonales se obtienen en el antígeno NT-ProBNP natural. Los sitios de enlace son las áreas 1-9 y 61-76 de los aminoácidos de NT-ProBNP. La muestra (o calibrador o control, si corresponde), el ABEI marcado y las microperlas magnéticas se mezclan por completo y se incuban, para formar complejos tipo sándwich. Después de la precipitación en un campo magnético, se decanta el sobrenadante y se realiza un 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 NT-proBNP presente en la muestra (o calibrador o control, si corresponde).

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF:130206004M)	50 pruebas (REF: 130606004M)
Microperlas magnéticas	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP, con contenido de albúmina sérica bovina (BSA, del inglés bovine serum albumin), NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador bajo	Con contenido de BSA y antígeno NT-proBNP, NaN ₃ (< 0,1 %).	3,0 ml	2,0 ml
Calibrador alto	Con contenido de BSA y antígeno NT-proBNP, NaN ₃ (< 0,1 %).	3,0 ml	2,0 ml
Búfer	Con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	7,5 ml	4,5 ml
Marca de ABEI	ABEI marcado con anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	12,5 ml	7,5 ml
Control de calidad interno 1	Con contenido de BSA y antígeno NT-proBNP, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,0 ml	2,0 ml
Control de calidad interno 2	Con contenido de BSA y antígeno NT-proBNP, 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 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 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

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 NT-proBNP (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 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 un análisis más detallado sobre las restricciones de almacenamiento de muestras.
- Las muestras retiradas del separador, los glóbulos rojos o el coágulo pueden almacenarse hasta 6 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C.
- Las muestras pueden almacenarse hasta 24 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 NT-proBNP es de 100 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.

- 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

La dilución de la muestra mediante el analizador no está disponible en 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 NT-proBNP de hasta 100 000 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 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 NT-proBNP 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 pg/ml. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Interpretación de los resultados

Concentración de NT-proBNP (pg/ml) en adultos:

Edad (años)	N	Promedio	Valor de distribución del 95 %
18-44	486	34,8	96
45-54	286	48,9	123
55-64	275	88,6	225
65-74	86	117	325
≥ 75	24	241	610

Concentración de NT-proBNP (pg/ml) en niños de entre 1 y 18 años:

Edad (años)	N	Valor de distribución del 75 %
1-3	12	234
4-6	23	115
7-9	31	93
10	10	71
11	52	92
12	20	94
13	25	116
14	16	65
15	23	72
16	28	83
17	26	70
18	13	52

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

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Precisión

La precisión del ensayo de NT-proBNP 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 cuatro 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 (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	45,834	2,611	5,70	0,780	1,70	2,725	5,95
Grupo de suero 2	198,570	7,140	3,60	5,428	2,73	8,969	4,52
Grupo de suero 3	2491,982	68,785	2,76	12,671	0,51	70,003	2,81

Grupo de suero 4	30 963,581	612,941	1,98	75,897	0,25	617,623	1,99
Control 1	64,310	3,446	5,36	0,918	1,43	3,566	5,55
Control 2	248,775	11,079	4,45	3,058	1,23	11,744	4,72
Control 3	3150,879	58,892	1,87	28,481	0,90	65,418	2,08

Límite de blanco (LoB)

El LoB del ensayo de NT-proBNP es de 2,0 pg/ml.

Límite de detección (LoD)

El LoD del ensayo de NT-proBNP es de 5,0 pg/ml.

Rango de medición

2,0-35 000 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 < 2,0 pg/ml. Los valores que están por encima del rango de medición se observan como > 35 000 pg/ml.

Linealidad

El ensayo es lineal entre 5,0 pg/ml y 35 000 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 mezcla de una muestra de suero que contenía 38 500 pg/ml de NT-proBNP con una muestra de suero libre de NT-proBNP (0,0 pg/ml). La media de recuperación de la muestra osciló entre el 90 % y el 110 %.

Comparación de métodos

Se realizaron pruebas a un total de 132 muestras en el rango de 5,783 a 33476,841 pg/ml mediante el ensayo de NT-proBNP (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen como: $y=0,956x+7,6877$, $r^2=0,983$.

Especificidad analítica

La especificidad del ensayo se obtuvo a través de la adición de ProBNP (500 pg/ml), angiotensina I (500 pg/ml), angiotensina II (500 pg/ml) y renina (500 pg/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 25 mg/dl
- Hemoglobina 1000 mg/dl
- Triglicérido 1500 mg/dl

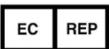
REFERENCIAS

1. Schellenberger U, O'Rear J, Guzzetta A, Jue RA, Protter AA, Pollitt NS (July 2006). "The precursor to B-type natriuretic peptide is an O-linked glycoprotein". Arch. Biochem. Biophys. 451 (2): 160–6.
2. Weber, M., & Hamm, C. (2006). Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart, 92(6), 843-849.
3. Semenov, A. G., Tamm, N. N., Seferian, K. R., Postnikov, A. B., Karpova, N. S., Serebryanaya, D. V., & Katrukha, A. G. (2010). Processing of pro-B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases. Clinical chemistry, 56(7), 1166-1176.
4. Mueller, T., Gegenhuber, A., Poelz, W., & Haltmayer, M. (2004). Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. Clinica Chimica Acta, 341(1), 41-48.
5. McCullough, P. A., Nowak, R. M., McCord, J., Hollander, J. E., Herrmann, H. C., Steg, P. G., & Storrow, A. B. (2002). B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure. Circulation, 106(4), 416-422.
6. Mair, J. (2002). Role of cardiac natriuretic peptide testing in heart failure.
7. Stein, B. C., & Levin, R. I. (1998). Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. American heart journal, 135(5), 914-923.
8. Hammerer-Lercher, A., Puschendorf, B., & Mair, J. (2001). Cardiac natriuretic peptides: new laboratory parameters in heart failure patients. Clinical laboratory, 47(5-6), 265-277.
9. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, McCord J, Hollander J, Duc P, OmLand T, Storrow A, Abraham W, Wu A, Clopton P, Steg P, Westheim A, Knudsen C, Perez A, Kazanegra R, Herrmann H, McCullough P (2002). "Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure". N Engl J Med. 347 (3): 161–7.
10. Bhalla V, Willis S, Maisel AS (2004). "B-type natriuretic peptide: the level and the drug--partners in the diagnosis of heart failure". Congest Heart Fail. 10 (1 Suppl 1): 3–27.
11. Atisha D, Bhalla MA, Morrison LK, Felicio L, Clopton P, Gardetto N, Kazanegra R, Chiu A, Maisel AS (September 2004). "A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction". Am. Heart J. 148 (3): 518–23.



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