

MAGLUMI[®] Dímero D (CLIA)

USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de dímero D en plasma 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 dímero D es un producto de degradación de la fibrina, un pequeño fragmento de proteína presente en la sangre luego de que el coágulo se degrada mediante la fibrinólisis. Su nombre se debe a que contiene dos fragmentos D de la proteína fibrina unidos por un enlace cruzado. Los dímeros D no suelen estar presentes en el plasma sanguíneo humano, excepto cuando se ha activado el sistema de coagulación, por ejemplo, debido a la presencia de trombosis o coagulación intravascular diseminada¹. La concentración de dímero D puede determinarse mediante un análisis de sangre para diagnosticar la trombosis. Desde su introducción en la década de los noventa, se ha convertido en una prueba importante que se realiza en pacientes con sospecha de trastornos tromboticos. Un resultado negativo prácticamente descarta la presencia de trombosis. Sin embargo, un resultado positivo puede indicar trombosis, pero no descarta otras causas potenciales. Por lo tanto, se utiliza principalmente para descartar la enfermedad tromboembólica cuando la probabilidad es baja. Además, se utiliza en el diagnóstico del trastorno sanguíneo coagulación intravascular diseminada¹⁻². El ensayo de dímero D depende de la unión de un anticuerpo monoclonal con determinado epítipo en el fragmento de dímero D. Hay varios kits de detección disponibles comercialmente. Todos ellos se basan en otro anticuerpo monoclonal contra el dímero D. Para algunos de ellos, el área del dímero D a la que se une el anticuerpo es conocida. Luego, el enlace del anticuerpo se mide de forma cuantitativa mediante uno de los diversos métodos de laboratorio¹.

El dímero D se suele utilizar para excluir la enfermedad tromboembólica en pacientes ambulatorios con sospecha de flebotrombosis profunda (DVT, del inglés deep venous thrombosis) y embolia pulmonar (EP). La DVT y EP son relativamente comunes, y pueden producir eventos embólicos repentinos y fatales en las arterias pulmonares y otras regiones³⁻⁵. La medición del nivel de dímero D en plasma se ha utilizado como una estrategia de detección de DVT asintomática. Una revisión sistemática informó que un rango normal de un nivel de dímero D altamente sensible descartó con precisión la DVT en pacientes con una clasificación de probabilidad clínica de DVT de baja o moderada. La DVT es un factor de alto riesgo de accidente cerebrovascular debido a edad avanzada, hemiplejías y trastornos de la coagulación, y la DVT puede causar accidente cerebrovascular embólico paradójico a través de una desviación de derecha a izquierda. Por lo tanto, es importante vigilar el nivel de dímero D, la incidencia y las características de la DVT en los pacientes con ictus agudo⁶⁻⁸. El nivel de dímero D en plasma ha demostrado ser útil para la detección de DVT en pacientes con ictus crónico en rehabilitación⁹⁻¹⁰. Organizaciones científicas nacionales e internacionales han sugerido el uso de estos marcadores en la implementación de nuevas estrategias de diagnóstico en pacientes con síndrome coronario. Ya que se sabe que el dímero D es un importante indicador de pronóstico de enfermedades cardíacas, su función principal es controlar el estado clínico y la evaluación de los pacientes después del tratamiento¹¹⁻¹².

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de dímero D es un inmunoensayo de quimioluminiscencia sándwich.

La muestra (o calibrador/ o control, si corresponde), el aminobutiletileisoluminol (ABEI) marcado con anticuerpo monoclonal antidímero D, el búfer y las microperlas magnéticas recubiertas con otro anticuerpo monoclonal antidímero D se mezclan completamente y se incuban para formar un 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 dímero D presente en la muestra (o calibrador o control, si corresponde).

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF: 130206008M)	50 pruebas (REF: 130606008M)
Microperlas magnéticas	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal antidímero D, 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	Antígeno dímero D, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador alto	Antígeno dímero D, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Búfer	Con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	6,5 ml	4,0 ml
Marca de ABEI	Anticuerpo monoclonal antidímero D marcado con ABEI, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	6,5 ml	4,0 ml
Control de calidad interno	Antígeno dímero D, con contenido de 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 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 dímero D (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

- Plasma obtenido utilizando tubos con anticoagulante EDTA o tubos con citrato de sodio. 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.
- 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. Las muestras de plasma se pueden congelar y descongelar una vez. Las muestras almacenadas deben mezclarse bien antes de su 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 o 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 información más detallada sobre las restricciones de almacenamiento de muestras.
- El plasma se mantuvo estable a 2-8 °C durante 7 días. Si se conservan más de 4 días, selle las muestras. Se pueden almacenar a -20 °C durante 1 mes.
- 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 necesario para una sola determinación de dímero D es de 20 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 las concentraciones de dímero D de hasta 500 µg FEU/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 el cuadro clínico del paciente y otros procedimientos de diagnóstico.
- 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 anti-ratón (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 plasma extremadamente altas, en ocasiones, pueden influir en los resultados.

RESULTADOS

Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de dímero D 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 µg FEU/ml. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Interpretación de los resultados

El rango esperado para el ensayo de dímero D se obtuvo mediante la realización de pruebas con 205 personas aparentemente sanas en China, y dio los siguientes valores de referencia:

< 0,5 µg FEU/ml (percentil 95).

Factor de conversión: µg FEU/ml × 1 = mg FEU/l

µg FEU/ml × 1000 = ng FEU/ml

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 dímero D se determina 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 plasma humano y dos 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 (µg FEU/ml) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		SD (µg FEU/ml)	% de CV	SD (µg FEU/ml)	% de CV	SD (µg FEU/ml)	% de CV
Grupo de plasma 1	1,100	0,051	4,64	0,073	6,64	0,089	8,09
Grupo de plasma 2	5,132	0,233	4,54	0,256	4,99	0,346	6,74
Grupo de plasma 3	9,803	0,401	4,09	0,178	1,82	0,439	4,48
Control 1	6,992	0,243	3,48	0,324	4,63	0,405	5,79
Control 2	35,023	0,890	2,54	0,866	2,47	1,242	3,55

Límite de blanco (LoB)

El LoB del ensayo de dímero D es de 0,05 µg FEU/ml.

Límite de detección (LoD)

El LoD del ensayo de dímero D es de 0,1 µg FEU/ml.

Rango de medición

0,05-100 µg FEU/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 < 0,05 µg FEU/ml. Los valores que están por encima del rango de medición se observan como >100 µg FEU/ml.

Linealidad

El ensayo es lineal entre 0,1 µg FEU/ml y 100 µg FEU/ml. Se prepararon nueve niveles de muestras distribuidos uniformemente mediante la incorporación de una muestra de plasma libre de dímero D (0,0 µg FEU/ml) a una muestra de plasma que contenía 110 µg FEU/ml de dímero D. La media de recuperación de la muestra osciló entre el 90 % y el 110 %.

Comparación de métodos

Se realizaron pruebas a un total de 100 muestras en el rango de 0,26 a 49,69 µg FEU/ml mediante el ensayo de dímero D (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen como: $y = 0,991x - 0,022$, $r^2 = 0,989$.

Especificidad analítica

Los datos de especificidad del ensayo se obtuvieron a través de la adición de los reactantes cruzados con las concentraciones indicadas a las muestras de plasma. El ensayo de dímero D no muestra ninguna reacción cruzada significativa con la troponina I (50 µg/ml).

Interferencia endógena

El ensayo no se ve afectado por niveles de hemoglobina ≤ 500 mg/dl, ictericia bilirrubina ≤ 30 mg/dl, factor reumatoideo ≤ 100 IU/ml o heparina ≤ 100 IU/ml.

REFERENCIAS

1. Adam SS, Key NS, Greenberg CS (March 2009). "D-Dimer antigen: current concepts and future prospects". *Blood*. 113 (13): 2878–2887.
2. Dempfle, C. E. (2005). Bestimmung des D-Dimer-Antigens in der klinischen Routine. *Dtsch Arztebl*, 102(7), 428-432.
3. Elf, J. L., Strandberg, K., & Svensson, P. J. (2009). Performance of two relatively new quantitative D-Dimer assays (Innovance D-Dimer and AxSYM D-Dimer) for the exclusion of deep vein thrombosis. *Thrombosis research*, 124(6), 701-705.
4. Rowbotham, B. J., Carroll, P., Whitaker, A. N., Bunce, I. H., Cobcroft, R. G., Elms, M. J., ... & Webber, A. J. (1987). Measurement of crosslinked fibrin derivatives--use in the diagnosis of venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 57(1), 59-61.
5. Stein, P. D., Hull, R. D., Patel, K. C., Olson, R. E., Ghali, W. A., Brant, R., & Kalra, N. K. (2004). d-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism A Systematic Review. *Annals of internal medicine*, 140(8), 589-602.
6. Legnani, C., Palareti, G., Cosmi, B., Cini, M., Tosetto, A., & Tripodi, A. (2008). Different cut-off values of quantitative D-Dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *haematologica*, 93(6), 900-907.
7. Ageno, W., Finazzi, S., Steidl, L., Biotti, M. G., Mera, V., d'Eri, G. M., & Venco, A. (2002). Plasma measurement of D-Dimer levels for the early diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Archives of internal medicine*, 162(22), 2589-2593.
8. Barber, M., Langhorne, P., Rumley, A., Lowe, G. D., & Stott, D. J. (2006). D-Dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke. *Stroke*, 37(4), 1113-1115.
9. Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2005). Deep vein thrombosis. *The Lancet*, 365(9465), 1163-1174.
10. Kuwashiro, T., Toyoda, K., Oyama, N., Kawase, K., Okazaki, S., Nagano, K., & Minematsu, K. (2012). High plasma D-Dimer is a marker of deep vein thrombosis in acute stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 21(3), 205-209.
11. Bayes-Genis, A., Mateo, J., Santaló, M., Oliver, A., Guindo, J., Badimon, L., & de Luna, A. B. (2000). D-Dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *American heart journal*, 140(3), 379-384.
12. Koenig, W., Rothenbacher, D., Hoffmeister, A., Griesshammer, M., & Brenner, H. (2001). Plasma fibrin D-Dimer levels and risk of stable coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 21(10), 1701-1705.



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 (Europe)

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