

MAGLUMI[®] Renina Directa (CLIA)

USO INDICADO

El kit es un inmunoensayo por quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de Renina en muestras de plasma con EDTA con el analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático de la serie MAGLUMI (se incluyen 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 renina, una enzima polipeptídica (peso molecular ~40 000) también conocida como angiotensinogenasa, es una proteasa circulante secretada por las células yuxtglomerulares en el aparato yuxtglomerular de los riñones en respuesta a un volumen bajo de sangre o un contenido reducido de NaCl en el cuerpo^{1,2}. Es liberada en respuesta a estímulos fisiológicos como la disminución del volumen de sangre y la presión arterial³, y la depleción de sodio. El precursor inactivo de la renina es la prorenina, que se convierte en renina mediante dos pasos^{4,6}. En primer lugar, la prorenina sufre un cambio conformacional reversible (que da lugar a la prorenina activa); en segundo lugar, 46 aminoácidos de prorenina son clivados proteolíticamente para producir renina activa, una glicoproteína formada por 340 residuos de aminoácidos. Parte de la prorenina escapa al clivaje proteolítico para transformarse en renina y se libera en la circulación⁷. La prorenina puede activarse de diferentes maneras, como la crioactivación, la acidificación o la proteólisis parcial^{8,9}. La secreción de prorenina parece no estar estrictamente regulada, mientras que la secreción de renina está estrictamente controlada¹⁰. La concentración de prorenina en sangre es aproximadamente diez veces mayor que la de renina. La renina se denomina enzima de doble dominio, porque los extremos amino y carboxilo son bastante similares. Cada dominio contiene un residuo de ácido aspártico único, indispensable para la actividad catalítica¹¹.

La renina activa el sistema renina-angiotensina mediante el clivaje del angiotensinógeno producido en el hígado en angiotensina I (inactiva) que luego se convierte en angiotensina II (activa) en el epitelio vascular del pulmón¹². La angiotensina II pueden causar vasoconstricción mediante la estimulación del sistema nervioso central. Además, estimula la secreción de ADH (hormona antidiurética) y la secreción de aldosterona de la glándula suprarrenal^{13,14}. La regulación de la presión arterial y el control de la filtración glomerular renal son las funciones más importantes del sistema renina-angiotensina¹⁵.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de renina directa es un inmunoensayo por quimioluminiscencia tipo sándwich.

La muestra (o calibrador/control, si corresponde), las microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal antirrenina y otro anticuerpo monoclonal antirrenina marcado con ABEI se mezclan bien y se incuban, formando inmunocomplejos de 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 Renina presente en la muestra (o calibrador/control, si procede).

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF.: 130206011M)	50 pruebas (REF.: 130606011M)
Microperlas magnéticas	Recubiertas con anticuerpo monoclonal antirrenina, con BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador bajo	Antígeno renina (recombinante), que contiene BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	2,0 ml	1,0 ml
Calibrador alto	Antígeno renina (recombinante), que contiene BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	2,0 ml	1,0 ml
Marca de ABEI	Marcado con anticuerpo monoclonal antirrenina, con BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	8,5 ml	5,5 ml
Control 1	Antígeno renina (recombinante), que contiene BSA, NaN ₃ (<0,1 %).	2,0 ml	2,0 ml
Control 2	Antígeno renina (recombinante), que contiene BSA, NaN ₃ (<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
Vaso de reacción	REF: 130105000101

Por favor, realice los pedidos de los accesorios a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o a nuestro representante autorizado.

CALIBRACIÓN

El test de prueba de calibradores específicos permite que los valores RLU se ajusten a la curva maestra asignada. Para realizar una calibración 108 Renina Directa-IFU-es, V7.3, 2022-02

exacta, hemos proporcionado los calibradores de prueba estandarizados según la Norma 68/356 de la OMS. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración que es específica del instrumento generada por una calibración de 2 puntos (10 calibraciones) y una curva maestra proporcionada 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 intercambio de lotes (reactivo o reactivos de sustrato).
- Cada semana y/o cada vez que se utiliza un nuevo kit de reactivo (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 Renina directa (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 del mismo modo que si fueran muestras de pacientes. 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 su proveedor local de asistencia técnica o con el distribuidor.

OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

- Cuando la prorenina, el precursor inactivo de la renina, es crioactivada a renina durante la manipulación de la muestra, se obtienen resultados erróneamente elevados. La crioactivación se produce cuando las muestras de los pacientes son refrigeradas a temperaturas de 4 °C o menos por períodos prolongados y cuando las muestras son refrigeradas, pero permanecen líquidas (es decir, no están congeladas). La crioactivación de la prorenina a renina se produce más rápidamente en el suero. La concentración de la prorenina en sangre es aproximadamente diez veces mayor que la de renina.
- El único material de muestra validado es el de plasma humano obtenido con EDTA. El uso de muestras de suero, de plasma heparinizado y de plasma citratado proporciona valores más bajos de renina y, por lo tanto, no se recomienda.
- Se recomienda el cuidado en la estandarización de las condiciones de muestreo y de preparación del paciente. Obtenga la sangre a temperatura ambiente por venopunción, en tubos de vidrio siliconado, en *vacutainers* (tapón violeta) o equivalentes, que contengan EDTA como anticoagulante. La presencia de hemolisis puede indicar un trato equivocado durante la obtención o la manipulación de las muestras.
- Se recomiendan las muestras obtenidas de pacientes en ayunas, pero esto no es necesario. Registre la hora del día y la postura del paciente durante la extracción de sangre (decúbito supino, posición vertical o sentado).
- No enfríe previamente los tubos de recolección de sangre con EDTA ni almacene los tubos en hielo, sino procese la sangre a temperatura ambiente. Centrifugue los tubos en una centrifugadora no refrigerada, separe el plasma obtenido con EDTA de las células inmediatamente después de la centrifugación. Luego fraccione alícuotas y congélelas a -20 °C o menos al instante.
- Descongele con cuidado antes de probar, mezclar las muestras descongeladas y buscar y eliminar burbujas de aire antes de la prueba.
- Las muestras groseramente hemolizadas o lipémicas, así como las muestras que contengan partículas o que exhiban contaminación microbiana evidente, no deberán analizarse.
- No utilice muestras coaguladas.
- Evite los ciclos de congelamiento y descongelamiento reiterados. Las muestras de plasma con EDTA pueden ser congeladas y descongeladas por única vez, y pueden almacenarse hasta 60 días congeladas a -20 °C.
- Se recomienda probar las muestras de plasma inmediatamente después de cargarlas en el instrumento.
- El volumen de muestra requerido para una única determinación de Renina Directa es 100 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 la muestra.
- 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 a 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.
- Mantenga el kit en posición vertical durante el almacenamiento para facilitar la resuspensión posterior adecuada de las microperlas magnéticas.
- Mantenga el kit 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

Las diluciones generalmente no son necesarias debido al amplio rango de medición del ensayo. En el caso poco probable de que se solicite la dilución de la muestra, consulte los procedimientos de su laboratorio.

Efecto gancho en altas dosis

En la prueba de renina directa no se observó un efecto de gancho en altas dosis cuando las muestras contenían hasta 150 000 $\mu\text{IU/ml}$ de renina.

LIMITACIONES

Para obtener resultados confiables es necesaria una técnica habilidosa y el apego estricto a las instrucciones.

La contaminación bacteriana o la inactivación por el calor de las muestras puede afectar los resultados del test.

Un resultado dentro del rango esperado no descarta la presencia de enfermedades y debe ser interpretado junto con el cuadro clínico del paciente y otros procedimientos de diagnóstico.

Los resultados del test se informan cuantitativamente. Sin embargo, el diagnóstico de una enfermedad no debe basarse en el resultado de un único test, sino que debe determinarse en relación con los resultados clínicos en asociación con el juicio médico.

Cualquier decisión terapéutica también debe tomarse caso por caso.

La degradación de la molécula o la crioactivación de la prorrénina puede afectar los resultados finales.

Las muestras de pacientes con anticuerpos humanos antirratón (HAMA, *Human Anti-Mouse Antibodies*) pueden arrojar valores erróneos elevados o disminuidos. Aunque se añaden agentes neutralizantes HAMA, las concentraciones séricas extremadamente altas de HAMA pueden influir ocasionalmente en los resultados.

RESULTADOS

Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de Renina 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 $\mu\text{IU/ml}$. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Interpretación de los resultados

Los rangos esperados para el ensayo de Renina se obtuvieron mediante el análisis de 250 muestras tomadas con postura erguida y 252 muestras tomadas con postura supina de individuos sanos en China, y arrojaron los siguientes valores esperados:

- Postura erguida: 4,20 – 45,6 $\mu\text{IU/ml}$ (percentiles 5° y 95°).
- Postura supina: 3,11 – 41,2 $\mu\text{IU/ml}$ (percentiles 5° y 95°).

La sangre se extrajo entre las 7:00 a. m. y las 10:00 a. m. con los sujetos en posición vertical o supina.

Las muestras en posición vertical se extrajeron cuando los individuos se sentaron para la extracción de sangre, después de estar parados durante 30 minutos; las muestras de la posición supina se extrajeron después de que los individuos permanecieron en posición de decúbito supino durante al menos 30 minutos.

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 de referencia.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO

Precisión

La precisión para la prueba de Renina directa se determinó como se describe en el CLSI EP5-A2: se analizaron 2 controles y 4 *pool*s de plasma humano con EDTA con diferente concentración de analito, en duplicado de dos, en dos ejecuciones independientes por día, durante 20 días de prueba. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Muestra	Media ($\mu\text{IU/ml}$) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		DE ($\mu\text{IU/ml}$)	% CV	DE ($\mu\text{IU/ml}$)	% CV	DE ($\mu\text{IU/ml}$)	% CV
<i>Pool 1</i> de plasma con EDTA	4,498	0,355	7,89	0,082	1,82	0,365	8,11
<i>Pool 2</i> de plasma con EDTA	19,970	1,217	6,09	0,514	2,57	1,322	6,62
<i>Pool 3</i> de plasma con EDTA	99,899	4,306	4,31	1,060	1,06	4,435	4,44
<i>Pool 4</i> de plasma con EDTA	879,302	16,996	1,93	2,326	0,26	17,154	1,95
Control 1	40,047	2,076	5,18	0,715	1,79	2,198	5,49
Control 2	104,940	3,500	3,34	2,929	2,79	4,564	4,35

Límite de blanco (LoB)

Se define como el resultado de la medición más alta que pueda ser observada para una muestra en blanco. El LoB para la prueba de renina directa es 0,5 $\mu\text{IU/ml}$.

Límite de detección (LoD)

El LoD para la prueba de renina directa es 1,0 $\mu\text{IU/ml}$.

Rango de medición

0,5 – 1000 $\mu\text{IU/ml}$ (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 $\mu\text{IU/ml}$. Los valores por encima del rango de medida se informan como >1000 $\mu\text{IU/ml}$.

Linealidad

El ensayo es lineal entre 1,0 $\mu\text{IU/ml}$ y 1000 $\mu\text{IU/ml}$ basado en un estudio realizado con la ayuda de CLSI EP6-A. Se prepararon nueve niveles igualmente distribuidos de muestras mezclando una muestra de plasma con EDTA con 1050 $\mu\text{IU/ml}$ de renina con una muestra de plasma con

EDTA sin renina (0,0 µIU/ml). La recuperación media de la muestra varió entre 90 % y 110 %.

Comparación de métodos

Se analizaron un total de 120 muestras en el intervalo de 1,143 a 766,955 µIU/ml con el ensayo de renina directa y con un inmunoensayo disponible comercialmente de acuerdo con CLSI EP-9-A3. Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen del siguiente modo: $y = 0,986x + 1,2360$, $r^2 = 0,9795$.

Especificidad analítica

La fecha de la especificidad de la prueba se obtuvo sumando estos reactantes cruzados potenciales a muestras de plasma con EDTA. La reactividad cruzada de la prueba demostró ser no detectable para Beta-2-microglobulina (<50 µg/ml), Catepsina D (<1,5 µg/ml), Tripsina (<1,6 µg/ml) y Plasmina (<100 µg/ml).

Interferencia endógena

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

- Bilirrubina 20 mg/dl
- Triglicérido 3000 mg/dl
- Hemoglobina 500 mg/dl

REFERENCIAS

1. Toffelmire EB, Slater K, Corvol P, et al. Response of plasma prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. Studies using a direct immunoradiometric assay. J Clin Invest. (1989) 83, 679–687.
2. Primary structure of the human Renin gene: Hardman J.A; and al. DNA (1984): 3(6):457-468.
3. Control of glomerular filtration rate by rennin-angiotensin system: Hall J. E. and al; Am.J.Physiol. (1977) : 233(5) :F366-F372.
4. Navar LG, Inscho EW, Majid DSA, et al. Paracrine regulation of the renal microcirculation. Physiol. Rev. (1996) 76, 425–536.
5. Carey RM, Padia SH. Angiotensin AT2 receptors: control of renal sodium excretion and blood pressure. Trends Endocrinol Metab. (2008) 19, 84-7.
6. Raised aldosterone to renine ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study: Lim P.O. and al; Br. J. Clin. Pharmacol. (1999): 48(5) :756-760 .
7. Müller MW, Todorov V, Krämer BK, Kurtz A. Angiotensin II inhibits renin gene transcription via the protein kinase C pathway. Pflugers Arch. (2002) 444, 499-505.
8. Screening of primary aldosteronism: Schirpenbach C. and al; Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. (2006) : 20(3) : 369-384 .
9. Nicar MJ. Specimen processing and renin activity in plasma. Clin. Chem. (1992) 38, 598.
10. Koepfen BM, Stanton BA. Renal Physiology (4th ed.). Philadelphia, PA. Mosby Physiology Monograph Series, 2007.
11. Diagnostic procedure in renovascular hypertension: Distler A. and al. Clinical nephrology (1991): 36(4):174-180.
12. Circulating and tissue angiotensin systems: Campbell D.J. J. Clin. Invest. (1987):79(1):1-6.
13. Spät A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev. (2004) 84, 489-539.
14. Pitarresi TM, Rubattu S, Henrikson R, Sealey JE. Reversible cryoactivation of recombinant human prorenin. J.Biol.Chem. (1992) 267, 11753-9.
15. Nguyen G., Delarue F., Burcklé C., et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. J Clin Invest. (2002) 109, 1417–1427.



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

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>		Componente del kit
	Número de catálogo		Código de lote