

MAGLUMI[®] CSA (CLIA)

USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de la ciclosporina A (CSA) en sangre humana 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 ciclosporina A es un medicamento inmunosupresor y un producto natural. Se cree que la ciclosporina A actúa reduciendo la función de los linfocitos. Lo hace mediante la formación de un complejo con ciclofilina para bloquear la actividad de la fosfatasa de la calcineurina que, a su vez, disminuye la producción de citocinas inflamatorias secretadas por los linfocitos T¹.

La ciclosporina A fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés) para prevenir y tratar la enfermedad de injerto contra huésped en trasplantes de médula ósea y para impedir el rechazo de los trasplantes de riñón, corazón e hígado²⁻⁵. También fue aprobada en los EE. UU. para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, como una emulsión oftálmica para el tratamiento del ojo seco (un síntoma común del síndrome de Sjögren), y como tratamiento de queratitis numular persistente luego de una queratoconjuntivitis adenoviral⁶⁻⁸. La ciclosporina A se utiliza también para tratar a las personas con colitis ulcerosa aguda grave y urticaria autoinmunitaria que no responden al tratamiento con esteroides⁹.

Sin embargo, los altos niveles de ciclosporina A pueden provocar distintos efectos adversos graves, entre los que se encuentra presión sanguínea alta, cefalea, problemas renales, aumento del crecimiento del vello y vómitos. Entre otros efectos secundarios graves se encuentran el aumento del riesgo de infección, problemas hepáticos y aumento del riesgo de linfoma. Se deben controlar los niveles del medicamento en la sangre para disminuir el riesgo de efectos secundarios¹⁰⁻¹¹. Por lo tanto, la detección de concentraciones de ciclosporina en sangre ayuda a ajustar la dosis de los pacientes y evita la ineficacia como resultado de la subdosificación de ciclosporina o la toxicidad a causa de la sobredosificación.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de CSA es un inmunoensayo competitivo de quimioluminiscencia.

Las muestras (control o calibrador, si corresponde), el aminobutiletisoluminol (ABEI) etiquetado con antígeno de ciclosporina A purificado, las microperlas magnéticas recubiertas con un anticuerpo monoclonal anticiclosporina A se mezclan completamente y se incuban, para formar complejos. Después de la precipitación en un campo magnético, decante el sobrenadante y, luego, realice 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 de luz relativas (RLU), y es inversamente proporcional a la concentración de ciclosporina A presente en la muestra de prueba (o calibrador o control, si corresponde).

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF: 130207001M)	50 pruebas (REF: 130607001M)
Microperlas magnéticas	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anticiclosporina A, con contenido de albúmina sérica bovina (BSA) y NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador bajo	Contiene suero bovino y antígeno ciclosporina A, NaN ₃ (< 0,1 %).	3,0 ml	2,0 ml
Calibrador alto	Contiene suero bovino y antígeno ciclosporina A, NaN ₃ (< 0,1 %).	3,0 ml	2,0 ml
Marca de ABEI	Antígeno de ciclosporina A purificado etiquetado con ABEI, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	10,5 ml	7,0 ml
Reactivo de pretratamiento de sangre	Laurilsulfato de sodio, NaN ₃ (< 0,1 %).	12,5 ml	12,5 ml
Control de calidad interno	Contiene suero bovino y antígeno ciclosporina A, 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 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 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 CSA (CLIA)**. El usuario necesita 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

- Material de la muestra: Sangre.
- Extraiga 5 ml de sangre venosa con un tubo con EDTA. Agregue 100 µl de reactivo de pretratamiento de sangre y coloque todo junto en el mezclador durante dos minutos. (Si extrae 2 ml de sangre venosa en un tubo, agregue 40 µl de reactivo de pretratamiento de sangre al tubo, para mantener la proporción).
- 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.
- La muestra de sangre es estable hasta por tres días entre 2 y 8 °C.
- **No la congele.**
- Antes de realizar las pruebas en el analizador, mezcle la muestra de sangre completamente para asegurarse de que esté homogénea.
- 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.
- 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.
- El volumen de muestra necesario para una sola determinación de ciclosporina A es de 80 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 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.

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 humanos con anticuerpos antirratón (HAMA) pueden mostrar un falso aumento o una falsa disminución de valores. Aunque se incorporan agentes neutralizantes de HAMA, las concentraciones de HAMA en sangre extremadamente altas, en ocasiones, pueden influir en los resultados.

RESULTADOS

Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de CSA 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.

Interpretación de los resultados

En las publicaciones, se indica que la media del nivel de sangre terapéutico para CSA se encuentra entre 100 y 400 ng/ml.

Ya que el nivel de sangre terapéutica y tóxica pueden superponerse, la supervisión de los resultados clínicos debe tenerse en cuenta para aclarar una posible intoxicación por digitálicos.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Precisión

La precisión del ensayo de CSA se determina como se describe en el documento EP5-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por su sigla en inglés). Se probaron 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 (ng/ml) (N=80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		SD (ng/ml)	% de CV	SD (ng/ml)	% de CV	SD (ng/ml)	% de CV
Control 1	70,250	2,732	3,89	3,089	4,40	4,124	5,87
Control 2	200,644	9,787	4,88	1,337	0,67	9,877	4,92
Control 3	995,264	28,975	2,91	24,702	2,48	38,075	3,83

Límite de blanco (LoB)

El LoB del ensayo de CSA es de 12,5 ng/ml.

Rango de medición

12,5-2000 ng/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 < 12,5 ng/ml. Los valores que están por encima del rango de medición se observan como > 2000 ng/ml.

Comparación de métodos

Se realizaron pruebas a un total de 100 muestras en el rango de 30,213 a 1866,65 ng/ml mediante el ensayo de CSA (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen como: $y=0,967x+7,1637$, $r^2=0,9771$.

Especificidad analítica

La especificidad del ensayo se obtuvo agregando AM1 (M17) (500 ng/ml), AMIC (M18) (250 ng/ml), AM9 (M1) (250 ng/ml) y AM19 (M8) (250 ng/ml) a dos muestras de sangre con las concentraciones indicadas. No se encontraron interferencias.

Interferencia endógena

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

- Bilirrubina 20 mg/dl
- Triglicérido 1000 mg/dl

REFERENCIAS

1. Matsuda, S., & Koyasu, S. (2000). Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*, 47(2), 119-125.
2. Cohen, D. J., Loertscher, R., Rubin, M. F., Tilney, N. L., Carpenter, C. B., & Strom, T. B. (1984). Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Annals of internal medicine*, 101(5), 667-682.
3. Powles, R. L., Clink, H. M., Spence, D., Morgenstern, G., Watson, J. G., Selby, P. J., ... & Lawler, S. D. (1980). Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. *The Lancet*, 315(8164), 327-329.
4. Starzl, T. E., Klintmalm, G. B., Porter, K. A., Iwatsuki, S., & Schröter, G. P. (1981). Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *The New England journal of medicine*, 305(5), 266.
5. Burke Jr, J. F., Pirsch, J. D., Ramos, E. L., Salomon, D. R., Stablein, D. M., Van Buren, D. H., & West, J. C. (1994). Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, 331(6), 358-363.
6. Tugwell, P., Bombardier, C., Gent, M., Bennett, K. J., Roberts, R. S., Ludwin, D., ... & Esdaile, J. M. (1990). Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 335(8697), 1051-1055.
7. Ellis, C. N., Fradin, M. S., Messana, J. M., Brown, M. D., Siegel, M. T., Hartley, A. H., ... & Ellis-Madu, M. (1991). Cyclosporine for plaque-type psoriasis: results of a multidose, double-blind trial. *New England Journal of Medicine*, 324(5), 277-284.

8. Sall, K., Stevenson, O. D., Mundorf, T. K., Reis, B. L., & CsA Phase 3 Study Group. (2000). Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*, 107(4), 631-639.
9. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S (June 1994). "Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy". *The New England Journal of Medicine*. 330 (26): 1841-5
10. Kahan, B. D. (1989). Cyclosporine. *New England Journal of Medicine*, 321(25), 1725-1738.
11. Keown, P. A., Stiller, C. R., Laupacis, A. L., Howson, W., Coles, R., Stawecki, M., ... & Sinclair, N. R. (1982, December). The effects and side effects of cyclosporine: relationship to drug pharmacokinetics. In *Transplantation proceedings* (Vol. 14, No. 4, pp. 659-661).



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