

# MAGLUMI<sup>®</sup> Digoxina (CLIA)

## USO INDICADO

El kit es un inmunoensayo por quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de digoxina en suero humano usando el analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático de la serie MAGLUMI (se incluyen 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 digoxina se aisló por primera vez en 1930 de la planta dedalera, *Digitalis lanata*. Figura en la lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, donde se mencionan los medicamentos más eficaces y seguros que se necesitan en un sistema de atención de salud. La digoxina, vendida bajo el nombre comercial de Lanoxin entre otros, es un medicamento utilizado para tratar diversas afecciones cardíacas. Se utiliza con mayor frecuencia para la fibrilación auricular, el aleteo auricular y la insuficiencia cardíaca<sup>1-3</sup>. El principal mecanismo de acción de la digoxina consiste en la inhibición de la adenosina trifosfatasa activada por sodio y potasio (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa), principalmente en el miocardio. Esta inhibición provoca un aumento de los niveles de sodio intracelular, lo que se traduce en la disminución de la actividad del intercambiador de sodio-calcio, que normalmente importa tres iones de sodio extracelular dentro de la célula y transporta un ion de calcio intracelular fuera de la célula. Esto causa la disminución de la frecuencia cardíaca y el aumento de la contractilidad (la fuerza de contracción) del corazón sin aumentar el gasto energético del corazón<sup>4-6</sup>.

La ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos es común, debido a su reducido índice terapéutico (el margen entre eficacia y toxicidad). Se menciona la ginecomastia (agrandamiento del tejido mamario) en muchos textos como un efecto colateral. Se cree que se debe a la fracción esteroide parecida al estrógeno de la molécula digoxina, pero cuando se estudia sistemáticamente, la evidencia al respecto es equívoca<sup>7-8</sup>. Se dice que la combinación de un aumento de la arritmogénesis (auricular) y de conducción auriculoventricular inhibida (por ejemplo, taquicardia auricular paroxística con el bloqueo auriculoventricular conocido como "PAT con bloqueo") es patognomónica (es decir, diagnóstica) de toxicidad por digoxina. Estos efectos secundarios pueden incluir pérdida del apetito, náuseas, problemas de visión, confusión y latido cardíaco irregular<sup>9</sup>. Las "Directrices ESC 2008 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica" recomienda un intervalo de concentraciones terapéuticas de digoxina de 0,6 y 1,2 ng/ml<sup>10</sup> y otras directrices incluso recomiendan límites <1,0 ng/ml<sup>10-11</sup>.

El monitoreo de los niveles séricos de digoxina combinados con otros datos clínicos puede proporcionar al médico información útil para ayudar en el ajuste de la dosis al paciente, logrando un óptimo efecto terapéutico mientras se evitan niveles de dosis tóxicas inútiles subterapéuticas nocivas.

## PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de Digoxina es un inmunoensayo competitivo por quimioluminiscencia.

La muestra (o calibrador/control, si corresponde), el antígeno de digoxina purificado marcado con ABEI y las microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo policlonal antidigoxina se mezclan bien y se incuban, formando inmunocomplejos. 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), las cuales son inversamente proporcionales a la concentración de digoxina presente en la muestra (o calibrador/control, si procede).

## COMPONENTES DEL KIT

### Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF.: 130207002M)	50 pruebas (REF.: 130607002M)
<b>Microperlas magnéticas</b>	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo policlonal antidigoxina, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador bajo</b>	Antígeno digoxina, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador alto</b>	Antígeno digoxina, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Búfer</b>	Con BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	6,5 ml	4,0 ml
<b>Marca de ABEI</b>	Antígeno digoxina marcado con ABEI, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	6,5 ml	4,0 ml
<b>Control de calidad interno</b>	Antígeno digoxina, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<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 nuestros representantes autorizados.

## CALIBRACIÓN

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado con el Material de Referencia sobre Digoxina USP.

El test de prueba de calibradores específicos permite que los valores RLU se ajusten a la curva maestra asignada. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración que es específica del instrumento y generada por una calibración de 2 puntos, y se proporciona una curva maestra (10 calibraciones) 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 cambio de lotes (reactivo o sustrato 1+2).
- 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 Digoxina (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 con las mismas medidas aplicables a las muestras del paciente. El nivel satisfactorio de rendimiento se obtiene cuando los valores obtenidos del análisis 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 sus distribuidores o técnicos locales para recibir asistencia.

## OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

- Utilice tubos de muestreo estándares o tubos que contengan gel de separación. Recoja la sangre asépticamente siguiendo las precauciones universales para venopunción.
- Las muestras para análisis de digoxina deben reunirse preferiblemente entre 6 y 8 horas después de la administración del medicamento.
- Asegúrese de que se haya realizado la formación completa del coágulo en las muestras antes de llevar a cabo la centrifugación. Algunas muestras, especialmente las de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o trombolítico, pueden presentar un mayor tiempo de coagulación.
- Si la muestra se centrifuga antes de que se forme un coágulo, la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos. Las muestras no deben contener fibrina ni otra sustancia particulada.
- No use muestras hemolizadas o sumamente lipémicas ni muestras que contengan material particulado o que tengan una evidente contaminación microbiana. Inspeccione todas las muestras en busca de burbujas y elimine las burbujas antes del análisis para obtener resultados óptimos.
- Evite las congelaciones y descongelaciones reiteradas. La muestra del suero se puede congelar y descongelar solo una vez. Las muestras almacenadas deben mezclarse bien antes de su uso (mezclador Vórtex). Las muestras congeladas deben mezclarse POR COMPLETO después de la descongelación mediante agitador vórtice de BAJA velocidad. Pregunte a su representante local de SNIBE para obtener información más detallada si tiene alguna duda.
- Las muestras centrifugadas con una capa lipídica en la parte superior deben ser trasladadas a un recipiente para muestras o a un tubo secundario. Debe tenerse cuidado en transferir únicamente la muestra aclarada sin el material lipídico.
- Todas las muestras (muestras de los pacientes y controles) deben ser analizadas dentro de las 3 horas siguientes tras ser instaladas en el sistema MAGLUMI y Biolumi. Consulte el servicio SNIBE para un análisis más detallado de las limitaciones de almacenamiento de muestras del sistema.
- Las muestras sin el gel separador, los glóbulos rojos o los coágulos se pueden almacenar hasta por 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.
- Antes del envío de las muestras, se recomienda que a las muestras se les eliminen los coágulos, los glóbulos rojos o el separador. Cuando se despachan, las muestras deben ser envasadas y etiquetadas de acuerdo con las regulaciones estatales, federales e internacionales aplicables al transporte de muestras clínicas y sustancias infecciosas. Las muestras deben ser enviadas congeladas.
- El volumen de muestra requerido para una única determinación de digoxina es 40 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 las muestras.
- 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

En este kit de reactivos no está disponible la dilución de las muestras mediante el analizador.

Las muestras con concentraciones superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente. Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Por favor, elija diluyentes aplicables o solicite asesoría a SNIBE antes de una dilución manual.

## LIMITACIONES

- Para obtener resultados confiables es necesario una operación habilidosa y el apego estricto a las instrucciones. Las instrucciones de procedimiento deben seguirse exactamente y debe realizarse una operación atenta para obtener resultados válidos. Cualquier modificación del procedimiento es probable que altere los resultados.
- Para ensayos que emplean anticuerpos, existe la posibilidad de interferencia por anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente. Los pacientes que han sido expuestos regularmente a animales o que han recibido inmunoterapia pueden contener anticuerpos anti-ratón (HAMA), lo que puede ocasionar valores altos o bajos erróneos. Además, otros anticuerpos heterófilos, como los anticuerpos humanos anticabra, pueden estar presentes en las muestras de los pacientes. Puede ser necesaria información de diagnóstico o clínica adicional para determinar el estado del paciente.
- Se han identificado sustancias inmunorreactivas similares a digoxina (DLIS, por sus siglas en inglés) en la sangre de pacientes en insuficiencia renal, insuficiencia hepática, y en mujeres en su tercer trimestre de embarazo. Los estudios han demostrado que la presencia de DLIS en una muestra puede dar como resultado un falso aumento de la digoxina cuando se analiza con inmunoensayos disponibles comercialmente. Las DLIS también pueden interferir con los ensayos de digitoxina. Los resultados del ensayo se deben utilizar junto con otros datos clínicos y de laboratorio para asistir en la toma de decisiones para los pacientes individuales.

## RESULTADOS

### Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de digoxina 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 ng/ml. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

### Interpretación de los resultados

El rango esperado para el ensayo de dioxina se obtuvo mediante el análisis en suero terapéutico y arrojó el siguiente valor esperado:

0,9 – 2 ng/ml (percentiles 2,5<sup>o</sup> y 97,5<sup>o</sup>).

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 esperados.

## CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO

### Precisión

La precisión del ensayo de Digoxina se determinó de conformidad con CLSI EP5-A2. Se analizaron 3 *pools* de suero humano y 3 *pools* de control con diferente concentración de analito, en duplicado en dos ejecuciones independientes por día, durante 20 días de prueba. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Muestra	Media (ng/ml) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		DE (ng/ml)	% CV	DE (ng/ml)	% CV	DE (ng/ml)	% CV
Pool 1 con suero	0,931	0,051	5,48	0,060	6,44	0,079	8,49
Pool 2 con suero	2,326	0,108	4,64	0,116	4,99	0,159	6,84
Pool 3 con suero	20,952	0,425	2,03	1,302	6,21	1,369	6,53
Control 1	0,635	0,049	7,72	0,025	3,94	0,055	8,66
Control 2	2,217	0,129	5,82	0,117	5,28	0,174	7,85
Control 3	3,797	0,150	3,95	0,174	4,58	0,230	6,06

### Límite de blanco (LoB)

El LoB para el ensayo de Digoxina es 0,13 ng/ml.

### Límite de detección (LoD)

El LoD para el ensayo de Digoxina es 0,15 ng/ml.

### Rango de medición

0,13 – 50 ng/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 <0,13 ng/ml. Los valores por encima del rango de medición se informan como >50 ng/ml.

### Linealidad

El ensayo es lineal entre 0,15 ng/ml y 50 ng/ml basado en un estudio realizado con la ayuda de CLSI EP6-A. Se prepararon nueve niveles igualmente distribuidos de muestras agregando a una muestra de suero con 55 ng/ml de digoxina una muestra de suero libre de digoxina (0,0 ng/ml). La recuperación media de la muestra varió entre 90 % y 110 %.

## Comparación de métodos

Se analizaron un total de 142 muestras en el rango de 0,219 y 11,19 ng/ml mediante un ensayo de Digoxina (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen del siguiente modo:  $y=0,975x+0,0467$ ,  $r^2=0,9797$ .

## Especificidad analítica

La especificidad del ensayo se obtuvo agregando Prednisolona (100 ng/ml), Progesterona (100 ng/ml), CORTISOL (100 ng/ml), Colesterol (40 ng/ml), Testosterona (100 ng/ml) y Digitoxina (100 ng/ml) a muestras de suero en las concentraciones indicadas. No se encontraron interferencias.

## Interferencia endógena

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

- Bilirrubina 37 mg/dl
- Hemoglobina 500 mg/dl
- Triglicérido 1500 mg/dl

## REFERENCIAS

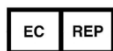
1. Hollman, A (6 April 1996). "Drugs for atrial fibrillation. Digoxin comes from Digitalis lanata". BMJ (Clinical research ed.). 312 (7035): 912.
2. Sticherling C, Oral H, Horrocks J, et al. (November 2000). "Effects of digoxin on acute, atrial fibrillation-induced changes in atrial refractoriness" (pdf). Circulation. 102 (20): 2503–2508.
3. Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, Stenstrand U, Melhus H (October 2007). "Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study". European Journal of Clinical Pharmacology. 63 (10): 959–971.
4. Katz, A., Lifshitz, Y., Bab-Dinitz, E., Kapri-Pardes, E., Goldshleger, R., Tal, D. M., & Karlish, S. J. (2010). Selectivity of digitalis glycosides for isoforms of human Na, K-ATPase. Journal of Biological Chemistry, 285(25), 19582-19592.
5. Tripathi, K. D. (2013). Essentials of medical pharmacology. JP Medical Ltd.
6. Hauptman, P. J., & Kelly, R. A. (1999). Digitalis. Circulation, 99(9), 1265-1270.
7. Moscovitz T, Aldrighi JM, Abrahanshon PA, et al. (April 2005). "Repercussions of digoxin, digitoxin and estradiol on the endometrial histomorphometry of oophorectomized mice". Gynecology and Endocrinology. 20 (4): 213–220.
8. Thompson DF, Carter JR (1993). "Drug-induced gynecomastia". Pharmacotherapy. 13 (1): 37–45.
9. Doering W, König E, Sturm W (1977). "(title in German)" [Digitalis intoxication: specificity and significance of cardiac and extracardiac symptoms. part I: Patients with digitalis-induced arrhythmias (author's transl)]. Zeitschrift für Kardiologie (in German). 66 (3): 121–128.
10. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29:2388-2442.
11. Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic Ranges of Serum Digoxin Concentrations in Patients with Heart Failure. Am J Cardiol 2012; 109: 1818-1821.



### 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

## 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>		Componentes del kit
	Número de catálogo		Código de lote