

MAGLUMI® FA (CLIA)

■ USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de folato (FA) en los glóbulos rojos, el plasma y el suero humanos con el analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático de la serie MAGLUMI y el Sistema Integrado de la serie Biolumi. Las mediciones de folato se utilizan como ayuda para el diagnóstico y el tratamiento de individuos en los que se sospecha o se ha confirmado que padecen anemias.

■ RESUMEN

El ácido fólico, también conocido como ácido pteroilglutámico, consta de un anillo pteridino unido al ácido p-aminobenzoico, a su vez unido al ácido glutámico, y se denomina dihidroácido o tetrahidrofolatos¹. El metabolismo del folato tiene una función vital en la síntesis del ácido nucleico, la regeneración de la metionina, la obturación y las reacciones de reducción-oxidación (redox) de una unidad de carbono necesarias para el metabolismo normal y la regulación². Los folatos se producen en una amplia variedad de alimentos de origen vegetal y animal. El hígado, los hongos y las verduras de hoja verde son fuentes ricas en folatos en las dietas humanas; mientras que las comidas con semillas oleaginosas y los subproductos de animales son fuentes importantes de folato en alimentos para animales³. Las reservas de folato en hombres adultos con buen nivel de nutrición son de 12 a 28 mg, y, de acuerdo con las biopsias, el hígado contiene aproximadamente la mitad del total. Una cantidad importante de folato se secreta en la bilis, y el flujo de folato biliar es cinco veces más alto que la ingesta diaria habitual, la mayor parte del cual se reabsorbe en el intestino delgado⁴.

Las anemias macrocíticas se clasifican en dos categorías: las asociadas con la hematopoyesis megaloblástica y las asociadas con la hematopoyesis normoblástica. Las causas más comunes de la hematopoyesis megaloblástica son las deficiencias de vitamina B12 o de folato. La interrupción de la vitamina B12 o de las vías metabólicas del folato también puede causar este tipo de hematopoyesis alterada, ya que la vitamina B12 o los mecanismos independientes del folato posiblemente interfieren con la síntesis del ADN⁵.

La baja ingesta de folato, la mala absorción como consecuencia de enfermedades gastrointestinales, el embarazo y medicamentos como la fenitoína son causas de deficiencia de folato⁶⁻⁸. Otras situaciones en las que hay riesgo de deficiencia de folato incluyen la lactancia, el alcoholismo⁹ y la hepatitis⁹.

Las concentraciones de folato en los glóbulos rojos pueden considerarse como las mejores mediciones del estado de folato debido a que son mediciones que integran la ingesta de folato durante su vida útil de 90 a 120 días en los glóbulos rojos, mientras que las concentraciones de folato sérico reflejan las ingestas recientes. Las concentraciones más altas de folato existentes en los glóbulos rojos en comparación con el suero también hicieron que las mediciones de los glóbulos rojos sean más fáciles¹⁰.

■ PRINCIPIO DE LA PRUEBA

Inmunoensayo de quimioluminiscencia competitiva.

Mediante la incubación de la muestra con el reactivo 2 previo al tratamiento y el reactivo 1 reconstituido previo al tratamiento, el folato se libera desde las proteínas que se unen al folato endógeno.

Los FA presentes en las muestras compiten con el antígeno FA marcado con ABEI para unir los lugares con la proteína que se une al FA inmovilizado en las microperlas magnéticas, y forman inmunocomplejos. Después de la precipitación en un campo magnético, el sobrenadante se decanta y, luego, se realiza un ciclo de lavado. Posteriormente, se agrega el iniciador 1 + 2 para iniciar una reacción quimioluminiscente. La señal luminosa se mide con un fotomultiplicador como unidades de luz relativas (RLU), que es inversamente proporcional a la concentración de FA presente en la muestra.

■ REACTIVOS

Contenido del kit

Componente	Descripción	100 pruebas por kit	50 pruebas por kit	30 pruebas por kit
Microperlas magnéticas	Microperlas magnéticas recubiertas con proteína unida al FA que actúan como anticuerpos (~8,00 µg/mL), que contienen proteína unida al FA (~1,20 µg/mL) en el tampón PBS, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 mL	2,0 mL	1,0 mL
Calibrador bajo	Una baja concentración de antígeno FA, ácido ascórbico (5,00 g/L).	2,0 mL	1,0 mL	1,0 mL
Calibrador alto	Una alta concentración de antígeno FA, ácido ascórbico (5,00 g/L).	2,0 mL	1,0 mL	1,0 mL
Reactivo de pretratamiento 2	NaOH (0,4 %).	7,5 mL	4,5 mL	2,7 mL
Marca de ABEI	ABEI marcado con el antígeno FA (~208 ng/mL) en el tampón PBS, NaN ₃ (<0,1 %).	12,5 mL	7,5 mL	4,8 mL
Tampón DTT	Tampón PBS, NaN ₃ (<0,1 %).	15,0 mL	15,0 mL	15,0 mL
Reactivo de pretratamiento 1	DTT (30,0 mg, liofilizado)	1 botella	1 botella	1 botella
Control 1	Una baja concentración de antígeno FA (5,00 ng/mL), ácido ascórbico (5,00 g/L).	2,0 mL	2,0 mL	2,0 mL
Control 2	Una alta concentración de antígeno FA (12,0 ng/mL), ácido ascórbico (5,00 g/L).	2,0 mL	2,0 mL	2,0 mL

El reactivo 1 previo al tratamiento es liofilizado y debe reconstituirse con un tampón DTT.

Advertencias y precauciones

- Para usarse en diagnóstico *in vitro*.
- Solo para uso profesional.
- Siga las precauciones habituales requeridas para manipular cualquier reactivo de laboratorio.
- Se deben tomar medidas de protección personal para evitar que alguna parte del cuerpo entre en contacto con las muestras, los reactivos y los controles. Se deben cumplir con los requisitos de operación locales del ensayo.
- Se requiere una técnica hábil y el cumplimiento estricto del prospecto del envase para obtener resultados fiables.
- No utilice el kit después de la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta.
- No intercambie componentes entre diferentes reactivos o lotes.
- Evite la formación de espuma en todos los reactivos y tipos de muestras (muestras, calibradores y controles).
- Todos los residuos asociados con muestras biológicas, reactivos biológicos y materiales desechables utilizados para el ensayo deben considerarse potencialmente infecciosos y deben desecharse en conformidad con las recomendaciones locales.
- Este producto contiene azida de sodio. La azida de sodio puede reaccionar con las tuberías de plomo o cobre para formar azidas metálicas altamente explosivas. Inmediatamente después de desecharlo, enjuague con un gran volumen de agua para evitar la acumulación de azida. Para obtener información adicional, consulte las hojas de datos de seguridad disponibles para usuarios profesionales a pedido.

Nota: Si ha ocurrido algún incidente grave en relación con el dispositivo, informe a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (Snibe) o a nuestro representante autorizado y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que usted se encuentre.

Manipulación del reactivo

- Para evitar la contaminación, use guantes limpios cuando trabaje con un kit de reactivos y una muestra. Cuando manipule el kit de reactivos, reemplace los guantes que estuvieron en contacto con muestras, ya que la contaminación de muestras generará resultados poco fiables.
- No utilice el kit en condiciones de mal funcionamiento; por ejemplo, el kit se filtró en la película de sellado o en otro lugar, aparece turbiedad o precipitación obvias en los reactivos (excepto en el caso de las microperlas magnéticas) o el valor de control está fuera del rango especificado reiteradamente. Si el kit se encuentra en condiciones de mal funcionamiento, comuníquese con Snibe o con nuestro distribuidor autorizado.
- Para evitar la evaporación del líquido en los kits de reactivos abiertos en el refrigerador, se recomienda que los kits de reactivos abiertos se sellen con los sellos de reactivos que se encuentran en el embalaje. Los sellos de los reactivos son de uso único. Si se necesitan sellos adicionales, comuníquese con Snibe o con nuestro distribuidor autorizado.
- En el transcurso del tiempo, los líquidos residuales pueden secarse en la superficie septal. Estos son, generalmente, sales secas y no tienen ningún efecto sobre la eficacia del ensayo.
- Utilice siempre el mismo analizador para un reactivo integral abierto.
- Para obtener instrucciones sobre cómo mezclar microperlas magnéticas, consulte la sección Preparación del Reactivo de este prospecto.
- Para obtener más información acerca del manejo de reactivos durante el funcionamiento del sistema, consulte las Instrucciones de operación del analizador.

Almacenamiento y estabilidad

- No congele los reactivos integrales.
- Almacene el kit de reactivos en posición vertical para garantizar una disponibilidad total de las microperlas magnéticas.
- Proteja de la exposición directa a la luz solar.

Estabilidad de los reactivos	
Sin abrir a una temperatura de entre 2 y 8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
Abierto a una temperatura de entre 2 y 8 °C	6 semanas
En el sistema	4 semanas

Estabilidad de los controles	
Sin abrir a una temperatura de entre 2 y 8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
Abierto a una temperatura de entre 10 y 30 °C	6 horas
Abierto a una temperatura de entre 2 y 8 °C	6 semanas
Congelado a -20 °C	3 meses
Ciclos de congelado y descongelado	no más de 2 veces

■ PREPARACIÓN Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Tipos de muestra

Solo las muestras que se indican a continuación se probaron y se consideraron aceptables.

Tipos de muestra	Tubos de recolección
Suero	Tubos sin aditivo ni accesorios, o tubos que contengan activador de coagulación o activador de coagulación con gel
Plasma	Heparina de litio, heparina sódica
Sangre	K2-EDTA, heparina de litio, heparina sódica

- Los tipos de muestras detallados se probaron con una selección de tubos de obtención de muestras disponibles en el mercado en el momento de la evaluación (es decir, que no se probaron todos los tubos disponibles de todos los fabricantes). Los materiales de los sistemas de recolección de muestras pueden variar según el fabricante, lo cual podría afectar los resultados de las pruebas en algunos casos. Siga cuidadosamente las instrucciones de los fabricantes de los tubos cuando utilice los tubos de recolección.

Estado de las muestras

Folato en suero y plasma

- No utilice muestras inactivadas por calor, ni muestras burdamente hemolizadas/muestras con hiperlipidemia ni muestras con contaminación microbiana evidente.
- Asegúrese de que la formación completa de coágulos en las muestras de suero haya tenido lugar antes de la centrifugación. Algunas muestras de suero, en particular las de los pacientes que reciben un tratamiento anticoagulante o trombolítico, podrían presentar un tiempo de coagulación mayor. Si la muestra sérica se centrifuga antes de que se complete la coagulación, la presencia de fibrina podría producir resultados erróneos.
- Las muestras deben estar libres de fibrina y otras partículas.
- Para prevenir la contaminación cruzada, se recomienda usar pipetas o puntas de pipeta desechables.

Folato en los glóbulos rojos

- Si las pruebas no se realizan en un plazo de 24 horas en el caso de las muestras de sangre, determine el hematocrito y congele la muestra de sangre o el hemolizado a una temperatura de -20 °C.
- Si el hemolizado está congelado, descongele y mezcle invirtiendo el tubo varias veces.
- El hemolizado de los glóbulos rojos debe prepararse de acuerdo con las instrucciones.

Preparación para el análisis

- Los folatos son sensibles a la luz. Minimice la exposición a la luz durante la manipulación y almacenamiento de la muestra¹¹.

Folato en suero y plasma

- Inspeccione todas las muestras para detectar espuma. Elimine la espuma con un aplicador antes del análisis. Para evitar la contaminación cruzada, utilice un aplicador nuevo para cada muestra.
- Las muestras congeladas deben descongelarse completamente antes de mezclarlas. Mezcle las muestras descongeladas completamente por agitación a baja velocidad o invirtiendo el contenido con suavidad. Inspeccione visualmente las muestras. Si se observan capas o estratificación, mezcle hasta que las muestras estén visiblemente homogéneas. Si las muestras no se mezclan completamente, es posible que se obtengan resultados incoherentes.
- Las muestras no deben contener fibrina, glóbulos rojos ni otros tipos de material particulado. Estas muestras pueden dar resultados fiables y deben centrifugarse antes de realizar la prueba. Transfiera la muestra clarificada a un vaso de muestra o tubo secundario para la prueba. Para las muestras centrifugadas con una capa lipídica, transfiera solo la muestra clarificada y no el material lipídico.
- El volumen de muestra necesario para una sola determinación de este ensayo es 80 µL.

Folato en los glóbulos rojos

- Reconstituya un agente de liberación de muestras (REF: 130299026M): agregue 0,2 g de ácido ascórbico en el frasco de 100 mL y, a continuación, agregue 100 mL de agua desionizada para disolver. Deje que la mezcla reconstituida esté a temperatura ambiente durante 15 minutos y mezcle invirtiendo el frasco ocasionalmente.
- Recolecte la muestra de sangre en un tubo con heparina o EDTA e invírtala varias veces para mezclar la muestra.
- Determine y registre el hematocrito.
- Dosifique 0,9 mL del agente reconstituido de la liberación de muestras en un tubo de ensayo o en un recipiente para muestras, y luego agregue 30 µL de sangre.
- Tapé e invierta el tubo varias veces o gírelo suavemente para mezclar. Evite la formación de espuma.
- Deje que el hemolizado quede protegido de la luz a temperatura ambiente durante un mínimo de 90 minutos, pero menos de 180 minutos.
- No mezcle de nuevo el hemolizado antes de colocar la muestra en el sistema.

Almacenamiento de muestras

Temperatura de almacenamiento	Tipos de muestra		
	Suero/plasma	Sangre	Producto de hemólisis
Entre 10 °C y 30 °C	8 horas	8 horas	4 horas
Entre 2 °C y 8 °C	7 días	48 horas	24 horas
-20 °C	3 meses	2 meses	3 meses

Se evaluaron muestras congeladas sometidas a hasta 3 ciclos de congelación y descongelación.

Transporte de muestras

- Envase y etiquete las muestras en conformidad con las regulaciones locales vigentes relacionadas con el transporte de sustancias infecciosas y muestras clínicas.
- No exceda las limitaciones de almacenamiento indicadas anteriormente.

Dilución de las muestras

- Las muestras de suero y plasma, concentraciones de FA por encima del intervalo de medición analítica, pueden diluirse con el procedimiento de dilución manual. El índice de dilución recomendado es 1:5. La concentración de la muestra diluida debe ser >4,8 ng/mL.
- Para diluir manualmente, multiplique el resultado por el factor de dilución.
- Elija diluyentes aplicables o pida asesoramiento a Snibe antes de la dilución manual.
- No diluya la muestra de la hemólisis de los glóbulos rojos.

PROCEDIMIENTO

Materiales proporcionados

Ensayo de FA (CLIA), etiquetas de control con código de barras.

Materiales necesarios (pero no proporcionados)

- Agente de liberación de muestra.
- Equipo de laboratorio general.
- Analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X3, MAGLUMI X6, MAGLUMI X8, o Sistema Integrado Biolumi 8000 y Biolumi CX8.
- Los accesorios adicionales de la prueba requeridos para los analizadores mencionados anteriormente incluyen: módulo de reacción, iniciador 1 + 2, concentrado de lavado, control de luz, punta y vaso de reacción. Las especificaciones de accesorios y los accesorios específicos para cada modelo se refieren a las Instrucciones de operación del analizador correspondiente.
- Utilice los accesorios especificados por Snibe para garantizar la fiabilidad de los resultados de las pruebas.

Procedimiento de ensayo

Preparación del reactivo

- Saque el kit de reactivos de la caja e inspeccione visualmente los viales integrales para detectar fugas en la película hermética o en cualquier otro lugar. Si no hay fugas, rompa la película selladora con cuidado.
- La recombinación del reactivo de pretratamiento 1: El reactivo de pretratamiento 1 que viene con este kit está liofilizado. Retire 1 mL del tampón DTT del kit al frasco de vidrio del reactivo 1 previo al tratamiento antes de utilizarlo, cierre la tapa y agite suavemente, y deje reposar la mezcla reconstituida a temperatura ambiente durante 3 minutos. Todo el líquido reconstituido se transfirió al componente tampón DTT del kit. Agite suavemente hasta que esté bien mezclado.
- No cruce el uso de la pipeta durante la preparación para evitar resultados anormales o incorrectos.
- Abra la puerta del área de reactivos; sostenga la manija del reactivo para acercar la etiqueta RFID al lector RFID (durante aproximadamente 2 segundos); el zumbador emitirá un pitido; un pitido indica que la detección se realizó correctamente.
- Mantenga el reactivo introducido hasta el fondo a través del riel de reactivos vacío.
- Observe si la información del reactivo se muestra correctamente en la interfaz del software; de lo contrario, repita los dos procedimientos anteriores.
- 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.

Calibración del ensayo

- Seleccione el ensayo que se va a calibrar y ejecute la operación de calibración en la interfaz del área de reactivos. Para obtener información específica sobre la modificación de las calibraciones, consulte la sección de calibración de las Instrucciones de operación del analizador.
- Repita la calibración según el intervalo de calibración establecido en este prospecto.

Control de calidad

- Cuando se utilice un nuevo lote, compruebe o edite la información del control de calidad.
- Escanee el código de barras de control, seleccione la información de control de calidad correspondiente y ejecute las pruebas. Para obtener información específica sobre las modificaciones de control de calidad, consulte la sección de control de calidad de las Instrucciones de operación del analizador.

Pruebas de muestra

- Después de cargar la muestra con éxito, selecciónela en la interfaz, edite el ensayo para la muestra que se va a analizar y ejecute la prueba. Para obtener información específica sobre la modificación de las muestras de pacientes, consulte la sección sobre la modificación de muestras de las Instrucciones de operación del analizador.

Para garantizar el correcto rendimiento de la prueba, siga estrictamente las Instrucciones de operación del analizador.

Calibración

Trazabilidad: este método se estandarizó de acuerdo con el estándar internacional 03/178 de la OMS.

La prueba de calibradores específicos de ensayo permite que los valores de unidades relativas de luz (RLU) detectados se ajusten a la curva principal.

Se recomienda repetir la calibración de la siguiente manera:

- Siempre que se utilice un nuevo lote de reactivo o el iniciador 1 + 2.
- Cada 7 días.
- El analizador recibió servicio técnico.
- Los valores de control están fuera del rango especificado.

- Cada vez que se usa un kit nuevo.

Control de calidad

Se recomienda efectuar controles con el fin de determinar los requisitos de control de calidad para este ensayo; estos deben ejecutarse de manera individual para controlar el rendimiento del ensayo. Consulte las pautas publicadas para obtener recomendaciones generales de control de calidad; por ejemplo, la pauta C24 del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) u otras pautas publicadas¹².

Se recomienda realizar un control de calidad una vez por cada día de uso o, de acuerdo con los requisitos de acreditación o las regulaciones locales y los procedimientos de control de calidad de su laboratorio, el control de calidad se puede realizar mediante el ensayo de FA:

- Siempre que el kit esté calibrado.
- Siempre que se use un nuevo lote de iniciador 1 + 2 o de concentrado de lavado.

Los controles solo son aplicables con los sistemas MAGLUMI y Biolumi, y solo se utilizan en concordancia con los mismos siete primeros números de LOTE de los reactivos correspondientes. Consulte la etiqueta para obtener información sobre cada valor objetivo y rango.

Se debe evaluar el rendimiento de otros controles para determinar su compatibilidad con este ensayo antes de utilizarlos. Se deben establecer rangos de valor adecuados para todos los materiales de control de calidad utilizados.

Los valores de control deben estar dentro del rango especificado; cada vez que alguno de los controles se encuentre fuera del rango especificado, se debe repetir la calibración y se deben volver a probar los controles. Si los valores de control se encuentran repetidamente fuera de los rangos predefinidos después de una calibración exitosa, no se deben informar los resultados del paciente y se deben realizar 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 el prospecto del envase.
- Si es necesario, comuníquese con Snibe o con nuestros distribuidores autorizados para obtener asistencia.

Si los controles del kit no son suficientes para el uso, solicite más controles de FA (CLIA) (REF: 160201216MT) a Snibe o a nuestros distribuidores autorizados.

RESULTADOS

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de FA de cada muestra mediante una curva de calibración que se genera con un procedimiento de curva principal de calibración de 2 puntos. Los resultados se expresan en ng/mL. Para obtener más información, consulte las Instrucciones de operación del analizador.

Folato en los glóbulos rojos

El cálculo de folato en los glóbulos rojos debe considerar el hematocrito y la reducción de 31 veces en el proceso de preparación de la muestra de hemólisis. Multiplique el resultado de folato por el hemolizado por 31 (se realizó una dilución 1:30 al preparar el hemolizado de glóbulos rojos). Este valor representa la concentración del folato de la sangre en ng/mL. Divida este resultado por el hematocrito y multiplique por 100 para ajustarlo al hematocrito, que es un porcentaje.

$$\text{Folato en los glóbulos rojos (ng/mL)} = \frac{\text{Resultado de folato para el hemolizado, ng/mL} \times 31}{\text{hematocrito}} \times 100$$

Ejemplo: Valor del folato hemolizado = 6,375 ng/mL; Hematocrito = 42. Folato en los glóbulos rojos (ng/mL) = $\frac{6,375 \times 31}{42} \times 100 = 471$ folato en los glóbulos rojos corregido

En la mayoría de los casos, los valores séricos del folato son muy pequeños en comparación con los valores del folato en los glóbulos rojos. Sin embargo, ocasionalmente se pueden elevar los valores séricos del folato. Si el valor del folato en suero es alto y la concentración del folato en los glóbulos rojos es baja, calcule el valor corregido del folato en los glóbulos rojos de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Folato en los glóbulos rojos corregido (ng/mL)} = \text{folato en los glóbulos rojos (ng/mL)} - \text{folato sérico (ng/mL)} \left[\frac{(100 - \text{hematocrito})}{\text{hematocrito}} \right]$$

Ejemplo:

Folato en los glóbulos rojos = 218 ng/mL; folato sérico = 21,124 ng/mL; hematocrito del paciente = 41

$$\text{Folato en los glóbulos rojos corregido (ng/mL)} = 218 - 21,124 \times \left[\frac{(100 - 41)}{41} \right] = 188$$

Interpretación de los resultados

Para determinar el intervalo de referencia de folato en suero y en glóbulos rojos para el ensayo de FA, se obtuvieron datos a partir de 600 y 375 muestras, respectivamente. Los rangos normales son el 97,5 % interior de la distribución de personas aparentemente sanas y el rango deficiente representa el rango observado. Para los resultados de las muestras en el rango indeterminado [de 3,21 ng/mL a 5,21 ng/mL], los resultados clínicos y otros protocolos de diagnóstico deben complementar los resultados de folato.

Categoría	N	Media (ng/mL)	Percentil 97,5 (ng/mL)
Folato en suero y plasma			
Deficiente	225	2,377	≤ 3,21
Indeterminado	/	/	3,21-5,21
Normal	375	15,062	≥ 5,21
Folato en los glóbulos rojos			
Normal	375	539	284-786

Los resultados pueden diferir entre laboratorios debido a variaciones en la población, la dieta y el método de prueba. Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio intervalo de referencia.

LIMITACIONES

- Los resultados se deben analizar junto con los antecedentes médicos del paciente, el examen clínico y otros hallazgos.
- Si los resultados de FA no coinciden con la evidencia clínica, se necesita realizar una prueba adicional para confirmar el resultado.
- Las muestras de pacientes que hayan recibido preparaciones de anticuerpos monoclonales de ratón para diagnóstico o tratamiento podrían contener anticuerpos humanos antiratón (HAMA, human anti-mouse antibody). Estas muestras podrían dar valores erróneamente elevados o bajos cuando se prueban con los kits de ensayo que emplean anticuerpos monoclonales de ratón^{13,14}. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico.
- Los anticuerpos heterófilos en suero humano pueden reaccionar con inmunoglobulinas reactivas e interferir con inmunoensayos *in vitro*. Los pacientes que están habitualmente expuestos a animales o productos de suero para animales pueden ser propensos a esta interferencia y se pueden observar valores anómalos¹⁵.
- El suero o plasma que contenga glóbulos rojos podrían dar falsos niveles altos de folato. Estas muestras descongeladas deben centrifugarse antes de usarse. Las muestras de suero o plasma que están hemolizadas dan niveles de folato altos falsos.
- La contaminación bacteriana o la inactivación por calor de las muestras pueden afectar los resultados de la prueba.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO ESPECÍFICAS

En esta sección se proporcionan datos de rendimiento representativos. Los resultados obtenidos en laboratorios individuales pueden variar.

Precisión

La precisión se determinó mediante el ensayo, las muestras y los controles en un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio): duplicados en dos ejecuciones independientes por día durante 5 días en tres sitios diferentes utilizando tres lotes de kits de reactivos (n = 180). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Muestra	Media (ng/mL) (n = 180)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Reproducibilidad	
		SD (ng/mL)	% de CV	SD (ng/mL)	% de CV	SD (ng/mL)	% de CV
Grupo de suero 1	1,907	0,056	2,94	0,017	0,89	0,083	4,35
Grupo de suero 2	3,871	0,097	2,51	0,060	1,55	0,184	4,75
Grupo de suero 3	19,927	0,398	2,00	0,269	1,35	0,652	3,27
Grupo de plasma 1	1,904	0,062	3,26	0,011	0,58	0,088	4,62
Grupo de plasma 2	3,787	0,110	2,90	0,038	1,00	0,134	3,88
Grupo de plasma 3	20,080	0,416	2,07	0,261	1,30	0,578	2,88
Grupo de sangre 1	191,545	6,329	3,30	1,178	0,61	9,184	4,79
Grupo de sangre 2	530,032	11,055	2,09	7,486	1,41	16,864	3,18
Grupo de sangre 3	1044,097	33,082	3,17	8,523	0,82	43,708	4,19
Control 1	4,895	0,129	2,64	0,075	1,53	0,186	3,80
Control 2	12,151	0,258	2,12	0,138	1,14	0,336	2,77

Rango lineal

Entre 0,375 ng/mL y 24 ng/mL (se define por el límite de cuantificación y el límite superior de la curva principal).

Intervalo de notificación

Entre 0,325 ng/mL y 120 ng/mL (definido mediante el límite de detección y el límite superior de la curva principal × la proporción de dilución recomendada).

Sensibilidad analítica

Límite del blanco (LoB) = 0,200 ng/mL.

Límite de detección (LoD) = 0,325 ng/mL.

Límite de cuantificación (LoQ) = 0,375 ng/mL.

Especificidad analítica

Interferencias

La interferencia se determinó mediante el ensayo, tres muestras con distintas concentraciones de analito se enriquecieron con posibles interferencias endógenas y exógenas en un protocolo (EP7-A2) del CLSI. La desviación de la medición de la sustancia de interferencia está dentro del ±10 %. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Interferencias	Sin interferencia en niveles de hasta	Interferencias	Sin interferencia en niveles de hasta
Bilirrubina	60 mg/dL	Aminopterina	500 ng/mL
Intralipid	2000 mg/dL	Fenitoína	100 µg/mL
HAMA	40 ng/mL	Ácido fólico y calcio	100 ng/mL
Factor reumatoide	1500 UI/mL	Metotrexato	500 ng/mL
ANA	6 (S/CO) positivo alto		

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada se determinó a través del ensayo; tres muestras con distintas concentraciones de analito se enriquecieron con posibles reactantes cruzados en un protocolo (EP7-A2) del CLSI. La desviación de la medición de la sustancia de interferencia está dentro del ±10 %. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Reactantes cruzados	Sin interferencia en niveles de hasta	Reactantes cruzados	Sin interferencia en niveles de hasta
---------------------	---------------------------------------	---------------------	---------------------------------------

Ferritina	100 ng/mL	Biotina	1 µg/mL
Vitamina D	100 ng/mL	Eritropoyetina	1500 mUI/mL
Vitamina B12	10 ng/mL		

Comparación de métodos

Una comparación del ensayo de FA un inmunoensayo disponible comercialmente, dio las siguientes correlaciones (ng/mL):

Cantidad de muestras medidas: 120

Bablok de aprobación: $y=0,9914x-0,0283$, $r=0,953$.

Las concentraciones de la muestra clínica estaban entre 0,39 ng/mL y 23,94 ng/mL.

REFERENCIAS

- Reynolds E H. The neurology of folic acid deficiency[J]. Handbook of Clinical Neurology, 2014, 120:927-943.
- Nazki F H, Sameer A S, Ganaie B A. Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases[J]. Gene, 2014, 533(1):11-20.
- Jr G F C, McClung J P. Chapter 17 – Folate[J]. Vitamins, 2017:399-429.
- Allen L H. Causes of vitamin B12 and folate deficiency[J]. Food & Nutrition Bulletin, 2008, 29(2 Suppl):20-34.
- Green R . Macrocytic anemia - ScienceDirect[J]. Blood and Bone Marrow Pathology (Second Edition), 2011:197-212.
- Dickson E A, Brookes M J. Common causes of iron deficiency anaemia in gastroenterology patients[J]. Medicine, 2019,47(4):219-223
- Siri E Häberg, London S J, Nafstad P, et al. Maternal folate levels in pregnancy and asthma in children at age three years[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2011, 127(1):262-264.e1.
- Hoffbrand AV, Necheles TF. Mechanism of folate deficiency in patients receiving phenytoin[J]. Lancet. 1968;2(7567):528-530.
- Tamura T, Stokstad E L. Increased folate excretion in acute hepatitis[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 1977, 30(9):1378-1379.
- Yetley E A, Pfeiffer C M, Phinney K W, et al. Biomarkers of folate status in NHANES: a roundtable summary[J]. The American journal of clinical nutrition, 2011, 94(1): 303S-312S.
- Mastropaolo W, Wilson M A. Effect of light on serum B12 and folate stability[J]. Clinical Chemistry, 1993, 39(5):913-914.
- CLSI. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions. 4th ed. CLSI guideline C24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
- Robert W. Schroff, Kenneth A. Foon, Shannon M. Beatty, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy [J]. Cancer Research, 1985, 45(2):879-885.
- Primus F J, Kelley E A, Hansen H J, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy [J]. Clinical Chemistry, 1988, 34(2):261-264.
- Boscatto L M, Stuart M C. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays [J]. Clinical Chemistry, 1988,34(1):27-33.

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 <n> pruebas		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
	Marcado CE		

MAGLUMI® y Biolumi® son marcas comerciales de Snibe. Todos los demás nombres de productos y marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.



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